

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Departamento Psicobiología



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO LONGITUDINAL DEL
RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO EN
PSICOSIS DE INICIO EN LA INFANCIA Y LA
ADOLESCENCIA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Mayoral Aragón

Directores:

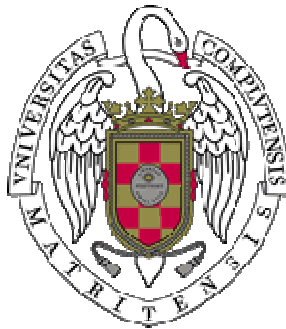
**Celso Arango López
José Antonio Portellano Pérez**

Madrid, 2010

ISBN: 978-84-693-7762-8

© María Mayoral Aragón, 2010

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Psicología
Departamento de Psicobiología



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO LONGITUDINAL DEL
RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO EN
PSICOSIS DE INICIO EN LA INFANCIA Y LA
ADOLESCENCIA**

Directores:

Dr. Celso Arango López

Universidad Complutense de Madrid

Dr. José Antonio Portellano Pérez

Universidad Complutense de Madrid

Doctoranda: María Mayoral Aragón

2009

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

D. CELSO ARANGO LÓPEZ, especialista en Psiquiatría y Doctor en Medicina, Profesor titular del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, España

D. JOSÉ ANTONIO PORTELLANO PÉREZ, especialista en Psicología Clínica y Doctor en Psicología, Profesor titular del Departamento de Psicobiología, Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid, España.

INFORMAN:

Que el trabajo titulado **“ESTUDIO LONGITUDINAL DEL RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO EN PSICOSIS DE INICIO EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA”** que presenta la licenciada **Dña. María Mayoral Aragón** en la Facultad de Psicología para optar al título de Doctor, ha sido desarrollado bajo nuestra dirección.

Tras su revisión consideramos que está preparado para su defensa y calificación, por lo que

AUTORIZAN:

La presentación de la citada Tesis Doctoral

En Madrid, a 1 de Septiembre de 2009

Fdo: Dr. Celso Arango López

Fdo: Dr. José Antonio Portellano Pérez

A mis padres

A mis hijos

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría comenzar este trabajo mostrando mi agradecimiento a todas las personas que lo han hecho posible o que, de un modo u otro, me han acompañado a lo largo de su elaboración.

En primer lugar, a todos los niños y adolescentes que han participado en el estudio, así como a sus familias. Por su altruismo y sus grandes dosis de paciencia.

A los directores de esta tesis doctoral; Al Dr. Celso Arango, por la confianza que siempre ha depositado en mí, por su generosidad y por poner todos los medios a su alcance para transmitir su pasión por la investigación y su entusiasmo ante los retos futuros. Al Dr. José Antonio Portellano, por sus palabras de aliento y reconocimiento.

Al Dr. Igor Bombín por su trabajo “en la sombra” y por todos los conocimientos que ha querido y sabido transmitirme a lo largo de los años que nos conocemos.

A los Doctores José Antonio Ríos y Xosé Ramón García Soto, porque en momentos de crisis, supieron transmitirme mediante el ejemplo de su trabajo y su extraordinaria calidad humana, que la Psicología merecía la pena.

A todos los miembros del Laboratorio de Imagen Médica, por “adoptarme” y considerarme una más desde el principio. Merecen un especial agradecimiento Manolo Desco y Santi Reig, por su apoyo con las “dudas estadísticas”, Trajana y Javi Pascau por su apoyo con los problemas técnicos, y Chema, por su amabilidad, su disposición a ayudarme siempre, y porque sin él, muchas partes de este trabajo aún no se habrían terminado.

A todos mis compañeros de la Unidad de Adolescentes, los que están y los que se fueron, y especialmente al grupo de Psicoeducación, por tantos momentos

de trabajo y amistad compartidos y porque gracias a ellos, he crecido como profesional y como persona.

A mis amigos, porque trabajar sólo compensa si al salir puedes tomar una cerveza y compartir éxitos y fracasos con la gente que te quiere y te conoce desde siempre.

A mis hermanos, de los que debería aprender muchas cosas y a los que quiero por encima de todo. Porque sin ellos no sería quien soy.

A mis padres, por saber transmitirme el interés por aprender y el amor por el trabajo bien hecho. Sin estas dos cualidades, la investigación es imposible. Por su apoyo incondicional. Por confiar siempre en mí. Gracias papá, gracias mamá, por todo.

A Luis. Por saber decirme las palabras exactas en el momento justo, por hacerme reír como nadie cuando más lo necesito, por ceder su tiempo generosamente para que yo pueda dedicarme a esta locura y sobre todo, porque gracias a él, volver a casa cada día es mi verdadera recompensa.

“ESTUDIO LONGITUDINAL DEL RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO EN PSICOSIS DE INICIO EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA”

1 INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 LAS PSICOSIS DE INICIO TEMPRANO	1
1.1.1 Evolución histórica y estado actual.....	1
1.1.2 Epidemiología	2
1.1.3 Diagnóstico	4
1.1.4 Síntomas clínicos.....	6
1.1.5 Etiopatogenia	10
1.1.6 Historia premórbida.....	17
1.1.7 Curso y pronóstico	20
1.1.8 Tratamiento.....	23
1.2 NEUROPSICOLOGÍA DE LA PSICOSIS DE INICIO TEMPRANO	28
1.2.1 Primeros pasos de la evaluación neuropsicológica en la psicosis	28
1.2.2 Las alteraciones cognitivas en la psicosis de inicio temprano	31
1.2.3 Evolución del deterioro cognitivo asociado al curso de la enfermedad.....	53
1.2.4 Factores de varianza en el funcionamiento cognitivo.....	55
1.3 SIGNOS NEUROLÓGICOS MENORES.....	62
1.3.1 Definición, presencia e importancia en las psicosis	62
1.3.2 SNM en psicosis de inicio temprano.....	66
1.3.3 Evolución asociada al curso de la enfermedad	72
1.3.4 Factores de varianza en los SNM.....	75
2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	81
3 OBJETIVOS	83
4 HIPÓTESIS DE TRABAJO	84
5 MATERIAL Y MÉTODOS.....	85
5.1 MUESTRA.....	85
5.1.1 Grupo de pacientes.....	85
5.1.2 Grupo control	88
5.2 VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA.....	89
5.2.1 Evaluación clínica y sociodemográfica.....	89

5.2.2	Medidas neuropsicológicas	90
5.3	REGISTRO DE LA DOSIS DE MEDICACIÓN.....	101
5.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	102
5.4.1	Análisis de los datos transversales.....	102
5.4.2	Análisis de los datos longitudinales	103
6	RESULTADOS.....	104
6.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	104
6.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	106
6.3	CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES Y CONTROLES.....	110
6.3.1	Evaluación basal.....	110
6.3.2	Evaluación a dos años.....	115
6.4	CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS. DIFERENCIAS ENTRE SUBGRUPOS DIAGNÓSTICOS.....	121
6.4.1	Evaluación basal.....	121
6.4.2	Evaluación a dos años.....	124
6.5	EVOLUCIÓN DEL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO A LO LARGO DE DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO	128
7	DISCUSIÓN.....	130
7.1	HIPÓTESIS 1	130
7.2	HIPÓTESIS 2	140
7.3	HIPÓTESIS 3	143
7.4	HIPÓTESIS 4	147
7.5	DISCUSIÓN GENERAL	151
7.6	LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	154
8	CONCLUSIONES.....	155
9	BIBLIOGRAFÍA.....	156
ANEXO 1.	ABREVIATURAS	182
ANEXO 2.	HOJAS DE REGISTRO DE TEST NEUROPSICOLÓGICOS	184

1 INTRODUCCIÓN

1.1 LAS PSICOSIS DE INICIO TEMPRANO

1.1.1 Evolución histórica y estado actual

La psicosis de inicio temprano (PIT) se define como aquella en la que los síntomas psicóticos aparecen antes de los 18 años de edad (Mckenna y cols., 1994; McClellan y cols., 2002). Su estudio es relevante puesto que la infancia y la adolescencia son periodos cruciales para la maduración cerebral y la aparición de trastornos psicóticos muchas veces tiene su germen antes del inicio de la edad adulta.

Es a principios del siglo XX cuando Kraepelin propone que la *dementia praecox* podría tener su inicio en la infancia o adolescencia. Hasta ese momento se consideraba que las enfermedades mentales no se manifestaban hasta la edad adulta. Más adelante, de mano de autores como Sanctis (De Sanctis, 1906) y Heller (Heller, 1908) surgen los términos *dementia praecocissima* o *demencia infantilis*, siendo estos un reflejo de la paulatina aceptación de una edad de inicio más temprana de lo habitual. En los años 30 del pasado siglo, se produce otro avance al acuñarse el término “psicosis infantil”, aunque bajo él se incluían una gran variedad de trastornos muy diferentes entre sí en cuanto a sintomatología, historia familiar y edad de inicio. A pesar de que ya en los años 70 y gracias a los trabajos de Kolvin (Kolvin, 1971) la esquizofrenia de inicio temprano (EIT) empezó a ser considerada como una entidad diagnóstica independiente de otras patologías propias del desarrollo, en el momento actual no existe un consenso generalizado entre todos los profesionales de la salud mental, que utilizan de manera imprecisa términos como psicosis, esquizofrenia o autismo, quizás debido a la escasa prevalencia de la enfermedad en la infancia o a la ausencia de investigaciones con esta población infanto-juvenil en concreto, que contribuyan a difundir el conocimiento existente acerca de la misma.

Los datos de los que disponemos en el momento actual nos permiten afirmar que en comparación con la psicosis de inicio en la edad adulta, las PIT presentan alteraciones más graves del desarrollo evolutivo, mayor frecuencia de alteraciones citogenéticas y tasas más elevadas de antecedentes familiares de psicopatología propia del espectro esquizofrénico (Arango y cols., 2004).

En un estudio en el que se compara una muestra de 21 adolescentes con EIT con 27 controles sanos (Karp y cols., 2001), los adolescentes con esquizofrenia presentan un mayor daño neurológico y conservan ciertos reflejos primitivos que suelen desaparecer durante el desarrollo normal, coincidiendo con la maduración de las áreas corticales. Este dato podría reflejar un fallo en la maduración cerebral y ha sido replicado por otros autores como Zabala y cols. (Zabala y cols., 2006). Otros datos que apoyan la desviación del desarrollo cerebral en esta población son la pérdida progresiva de volumen cortical y subcortical (Giedd y cols., 1999; Rapoport y cols., 1999; Arango y cols., 2008; Reig y cols., 2009) y la falta de nuevos aprendizajes que acaban produciendo un descenso en el cociente intelectual (CI) (Jacobsen y cols., 1998; Bedwell y cols., 1999).

En lo que se refiere al funcionamiento neuropsicológico, las investigaciones señalan que los adolescentes con primer episodio psicótico presentan déficit psicológicos incluso cuando no han estado previamente medicados. Algunos estudios proponen que los pacientes más jóvenes al inicio de la psicosis podrían estar más afectados cognitivamente que los de mayor edad (Brickman y cols., 2004), aunque no hay datos que permitan afirmar que existe una relación entre deterioro cognitivo y aparición temprana de la enfermedad. En un apartado posterior, se abordará más detalladamente el funcionamiento cognitivo en esta población.

En términos generales se puede afirmar que las PIT tienen un comienzo más insidioso, con más rasgos premórbidos de personalidad, mayor carga genética y un pronóstico más sombrío que las psicosis de inicio en la edad adulta.

1.1.2 Epidemiología

Las tasas de prevalencia de cualquier trastorno dependen, entre otros aspectos, de cómo se defina el mismo (con límites más o menos estrictos), cómo se establezca el diagnóstico (con criterios clínicos o mediante entrevistas estructuradas) y dónde se realice (entorno rural frente a urbano, clínico, comunitario...).

La epidemiología de las psicosis del niño y del adolescente en concreto, es poco conocida debido a los problemas que plantea su diagnóstico y a la falta de estudios sistemáticos. Por otra parte, los estudios suelen ofrecer cifras de síntomas psicóticos

dentro de muy diversas patologías, o considerando diagnósticos específicos: esquizofrenia, trastorno bipolar, etc. En muestras comunitarias de niños y adolescentes se ha estimado que las psicosis en conjunto afectan aproximadamente al 1% de los jóvenes (Lohr, 1995), y en muestras psiquiátricas entre el 4 y el 8% presentan síntomas psicóticos (Biederman y cols., 2004; Volkmar, 1996). En cuanto al ratio de géneros los estudios muestran datos contradictorios, pero cuando se trata de primeros episodios la preponderancia se inclina hacia los varones (Scully y cols., 2002; Baldwin y cols., 2005).

Analizando los datos por diagnósticos, se estima que la prevalencia de la EIT es menor a 1 por 10.000 niños antes de los 12 años, cifra que se incrementa de forma considerable durante la pubertad y adolescencia tardía, entre los 13 y 17 años. (Burd y cols., 1987; Remschmidt, 1988). En relación con el ratio de géneros, se ha señalado que la EIT es más común en varones con una preponderancia aproximada de 2.2 (Russell, 1994).

En cuanto a la prevalencia de los trastornos afectivos de tipo bipolar, existen pocos datos epidemiológicos en nuestro medio, además de diferencias epidemiológicas considerables basadas en la diferente conceptualización y en el abordaje del trastorno bipolar infantil en Europa y EEUU. Los estudios epidemiológicos con niños y adolescentes en población general han encontrado una prevalencia nula en niños, tanto en Europa como en EEUU (Costello y cols., 1996; Ford y cols., 2003; Heiervang y cols., 2007). Sin embargo en la adolescencia la prevalencia se cifra en un 1.9% en Europa (Verhulst y cols., 1997) y entre un 1-2% en EEUU (Johnson y cols., 2000). En España, el único estudio epidemiológico con el que contamos se ha realizado sobre una muestra clínica. Así, se ha visto que sólo un 4% de los pacientes entre 5-18 años ingresados en una planta de psiquiatría cumplían criterios de diagnóstico de trastorno bipolar (Castro-Fornieles y cols., 2007). Por otra parte, la literatura en adultos indica que un entre el 20-40% de los pacientes con trastorno bipolar tuvieron el debut de la enfermedad en la infancia o la adolescencia, siendo el primer episodio generalmente de tipo depresivo (Geller y cols., 1997), y un 0,3-0,5% describen el inicio de sus síntomas antes de los 10 años de edad (Goodwin, 1990). Por último, en un estudio longitudinal realizado en Estados Unidos con 983 sujetos con diagnósticos de Trastorno bipolar I, II y Trastorno bipolar no especificado, se estimó que la edad media de aparición del primer episodio son los 17,5 años (Perlis y cols., 2004).

1.1.3 Diagnóstico

La PIT se diagnostica mediante los mismos criterios utilizados con adultos, de acuerdo con los sistemas actuales de clasificación CIE-10 (World Health Organization, 1992) y DSM-IV-TR (World Health Organization, 1992; American Psychiatric Association, 2000).

El diagnóstico transversal en niños y adolescentes con sintomatología psicótica es problemático debido a la existencia de un considerable solapamiento entre diversos trastornos psicóticos, como sucede entre un primer brote maníaco del trastorno bipolar, de una depresión psicótica o de esquizofrenia (Werry y cols., 1994), así como con respecto a otros trastornos conductuales, emocionales y del desarrollo, síndromes subclínicos, e incluso la normalidad. Así mismo, dificulta su diagnóstico la elevada comorbilidad que presenta este grupo de trastornos, sobre todo con trastorno de ansiedad, trastornos de conducta disruptiva, trastornos del desarrollo y trastorno por abuso de sustancias (Gartner y cols., 1997; Cassano y cols., 1998; Biederman y cols., 2004).

En relación con los síntomas psicóticos, estudios comunitarios desarrollados tanto en la población general como en pacientes del primer nivel asistencial, revelan tasas de síntomas psicóticos mayores de lo que cabría esperar, detectándose prevalencias entre el 4 y el 20% (Van Os y cols., 2001; Herrán Gómez, 2004), y para las ideas delirantes o alucinaciones en población general entre el 8 y el 15% (Johns y cols., 2001), lo que demuestra la dificultad para definir dónde acaba la normalidad y dónde empieza la patología. Sin embargo, los resultados de estos estudios son cuestionables, pues fueron realizados por personas sin formación clínica, lo que puede afectar a la validez de los diagnósticos.

Cuando hablamos de la infancia y adolescencia es necesario tener en cuenta el nivel de desarrollo, ya que éste influye claramente en la complejidad de presentación del cuadro. En esta línea es importante señalar que el diagnóstico de PIT se hace particularmente difícil en aquellos niños de entre 5 y 7 años, debido a la inmadurez del desarrollo normal en el lenguaje y a su dificultad para distinguir la realidad de la fantasía propia de estas edades. Aún por encima de estas edades, sigue siendo difícil en muchas ocasiones valorar la cualidad delirante o alucinatoria de respuestas incitadas durante las entrevistas psicopatológicas (Zabala, 2003). Las alucinaciones

por sí solas no justifican un diagnóstico de PIT y ha de considerarse que éstas no son infrecuentes en niños y adolescentes no psicóticos que se han enfrentado a factores de estrés psicosocial importantes (Kaplan y cols., 1996).

El trastorno de personalidad esquizotípico, dentro de todos los trastornos de la personalidad, es el que comparte más rasgos con la EIT: aislamiento social, afectividad aplanada, pensamientos excéntricos, ideas de referencia y conductas extravagantes. Sin embargo, la aparición de síntomas psicóticos prominentes (alucinaciones, delirios e incoherencia), apoya el diagnóstico de esquizofrenia.

Es importante señalar que aunque se puede llegar a diagnosticar un trastorno de la personalidad en menores cuando este patrón es muy rígido y persistente así como escasamente adaptativo, conviene ser cauto debido a que la personalidad se encuentra también en proceso de desarrollo. En algunas ocasiones, y en las fases iniciales, también se pueden presentar dudas con respecto al trastorno obsesivo compulsivo (TOC), particularmente cuando las obsesiones son de carácter extraño y no existe conciencia de enfermedad (Biederman y cols., 2004), aunque el paciente con TOC se atribuye a sí mismo el pensamiento.

La EIT debería diferenciarse claramente de los trastornos generalizados del desarrollo (TGD). Ambas entidades comparten ciertos síntomas (como la dificultad en las relaciones sociales y el retraso en la adquisición del lenguaje). Sin embargo, las alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento formal son síntomas no esperados en los TGD. Además en éstos últimos, las limitaciones en el funcionamiento se presentan a edades muy tempranas, siendo detectados con frecuencia antes de los 3 años. La EIT es raramente diagnosticada en niños menores de 7 años, no encontrando datos sobre casos en los que el inicio haya sido anterior a los 3 años (Kaplan y cols., 1996). Pero ambas entidades no son excluyentes, pudiendo diagnosticarse EIT en presencia de un trastorno autista (DSM-IV TR y CIE-10), siempre que las ideas delirantes o las alucinaciones se hayan mantenido al menos durante un mes, o menos si se han tratado con éxito.

Con respecto a los trastornos del humor en menores (trastorno bipolar, depresión delirante, etc.) es preciso realizar un minucioso diagnóstico diferencial con otros trastornos como el consumo de sustancias, reacciones adaptativas, trastornos de conducta, trastorno negativista desafiante, trastorno límite de la personalidad, trastorno

por estrés postraumático, etc. (Moreno, 2004). En lo que se refiere al trastorno bipolar, sin lugar a dudas, el diagnóstico diferencial que más dificultades plantea es el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), debido al solapamiento de los criterios diagnósticos y a la gran comorbilidad con el trastorno bipolar (Vantalon y cols., 2004; Kowatch y cols., 2005; Henin y cols., 2007). De hecho se ha planteado la posibilidad de que el TDAH sea un rasgo fenotípico temprano del trastorno bipolar en jóvenes (Faraone y cols., 1997).

1.1.4 Síntomas clínicos

Las PIT se caracterizan, igual que en los adultos, por síntomas positivos y negativos (Bettes y cols., 1987; Remschmidt, 1991). Los síntomas positivos son aquellos que reflejan la presencia de un proceso mental anómalo, e incluyen ideas delirantes, alucinaciones y alteraciones formales del pensamiento. Los síntomas negativos manifiestan la disminución o ausencia de una función mental habitualmente presente, e incluyen entre otros, pobreza de lenguaje, afecto restringido e inadecuado, aislamiento social, etc. (Gelder, 2003). Estos síntomas pueden aparecer en mayor o menor medida en cualquiera de los trastornos psicóticos existentes (psicosis esquizofrénica, trastornos afectivos, trastornos psicóticos no especificados, etc).

1.1.4.1 Síntomas Positivos

Alteraciones del contenido del pensamiento: delirios

Las ideas delirantes o delirios suponen la incapacidad del niño para distinguir las fantasías de la realidad. La mayoría de los estudios realizados sobre esquizofrenia de inicio en la infancia registran la presencia de ideas delirantes (Volkmar y cols., 1988; Spencer y cols., 1991; Green y cols., 1992; Werry, 1992). La mayor parte de estas ideas delirantes son de tipo paranoide: ideas delirantes de persecución (creer por ejemplo que el demonio le persigue) e ideas de tipo autorreferencial (las personas, objetos y acontecimientos adquieren un nuevo significado propio e insólito, en general de tipo peyorativo). Otras veces las ideas delirantes toman la forma de preocupaciones mórbidas y extrañas respecto a su propio cuerpo, así como a su funcionamiento y a su propia orientación espacio-temporal. En ocasiones el niño manifiesta ideas de grandiosidad o de contenido religioso (creer que puede volar, salvar el mundo, etc.). Estos delirios son menos complejos y sistemáticos que en los adultos y no suelen

reunir las características schneiderianas clásicas (eco o inserción, difusión o robo del pensamiento) (Garralda, 1985; Russell y cols., 1989; Spencer y cols., 1991). En cualquier caso, el clínico debe ser muy cuidadoso en la valoración de los fenómenos delirantes en la infancia, y distinguirlas correctamente de las ideas sobrevaloradas (en las que el paciente no está absolutamente convencido de las mismas) y que se dan con frecuencia en esta etapa, así como de las fantasías elaboradas del tipo de las del “amigo imaginario” (Moreno, 2004).

Fenómenos alucinatorios

Las alucinaciones más frecuentes son las auditivas (Chambers y cols., 1982; Werry, 1992; Lohr, 1995; Volkmar, 1996). Éstas se presentan en un 80 % de los niños con sospecha diagnóstica de esquizofrenia (Green y cols., 1992) y suelen percibirse como voces que proceden de fuera de la cabeza (voces que se hablan entre sí, voces que critican la conducta del paciente, o imperativas que ordenan la realización de acciones dañinas para el niño o para terceras personas). En ocasiones, en lugar de voces, lo que el niño escucha son sonidos o ruidos. En este caso se denominan alucinaciones simples.

Entre un 30-35 % de los pacientes psicóticos refieren la presencia de alucinaciones visuales (Russell y cols., 1989; Green y cols., 1992) aunque éstas, junto con táctiles, gustativas y olfativas se dan con menor frecuencia que las auditivas. Las alucinaciones visuales suelen consistir en la percepción de alguna forma (monstruos, insectos), sombras o “ilusiones ópticas” (como objetos deformados). Otros trastornos perceptivos incluyen a veces sensaciones de cambio corporal, y distorsiones perceptivas, pudiendo creer el niño que una parte de su cuerpo se transforma. También pueden existir alucinaciones táctiles que se manifiestan como sensaciones eléctricas, punzadas, o quemazón, sensación de presencia cercana de alguien, etc.

Es importante recordar que, las alucinaciones visuales, gustativas y olfatorias son poco frecuentes y si se dan conviene descartar la existencia de un posible proceso neurológico o metabólico que justifique el cuadro, sobre todo si se dan en ausencia de alucinaciones auditivas. Debemos ser cautos a la hora de definir las alucinaciones en los niños, debido a que éstos pueden tener dificultades para describirlas con exactitud. Las alucinaciones pueden ser confundidas con imágenes eidéticas, fantasías e ilusiones relacionadas con el sueño (Moreno, 2004).

Alteraciones formales del pensamiento

El trastorno del curso del pensamiento puede objetivarse en la manera en que los niños hablan o escriben, manifestándose en forma de pensamiento ilógico, con pérdida de asociaciones, descarrilamiento e incoherencia. En general, el relato que hacen estos niños resulta “fragmentado”, de manera que se hace complicada la comprensión del mismo. El lenguaje en su conjunto resulta escasamente comunicativo. La frecuencia de aparición señalada en los distintos estudios realizados varía en un rango comprendido entre un 40-80 % (Garralda, 1985; Russell y cols., 1989; Werry, 1992; Caplan, 1994).

Otros trastornos formales del pensamiento, que se dan con asiduidad en estos niños serían la pobreza del contenido del pensamiento, el bloqueo mental, las alteraciones de la atención, la escasa capacidad de abstracción, la perseverancia, las asociaciones idiosincrásicas y la fuga de ideas. En esta población, es importante no confundir un trastorno formal del pensamiento con alteraciones del lenguaje que aparecen con relación al nivel de desarrollo evolutivo del niño (Moreno, 2004) .

En los cuadros depresivos puede verse un enlentecimiento en el lenguaje que se traduce a su vez en un enlentecimiento del pensamiento, e incluso encontrar la inhibición más absoluta traducida en mutismo. En los cuadros maníacos, el flujo o fuga de ideas puede estar presente (Geller y cols., 2000).

1.1.4.2 Síntomas Negativos

Los síntomas negativos expresan déficit de determinadas funciones. Para algunos autores la esquizofrenia infantil se caracteriza por la preponderancia de este tipo de síntomas, aunque no son patognomónicos de este trastorno. Forman parte de estos síntomas negativos el aislamiento social, la falta de interés por el medio que les rodea, el embotamiento afectivo, la alogia, la abulia, el empobrecimiento del contenido del pensamiento, etc. Los síntomas negativos se han considerado generalmente una característica de rasgo en las psicosis, a diferencia de los síntomas positivos, que parecen fluctuar más con las diferentes fases de la enfermedad. Esta clase de síntomas se relaciona estrechamente con el grado de deterioro cognitivo y son característicos de fases más evolucionadas del trastorno, aunque con frecuencia también anteceden a los positivos (Kay, 1990; Castro-Fornieles y cols., 2007; Cohen y cols., 2007).

1.1.4.3 Síntomas Asociados

Además de síntomas positivos y negativos, la psicosis suele ir acompañada de una serie de síntomas que pueden estar condicionados por los efectos de la medicación, estados de depresión o ansiedad, o reflejar una respuesta a los propios síntomas positivos. Entre ellos, encontramos trastornos de la afectividad o de la conducta, así como alteraciones de la psicomotricidad.

Trastornos de la afectividad

Además del afecto embotado e inapropiado a los que nos hemos referido previamente, podemos encontrar ausencia de expresión emocional, tanto a nivel oral como gestual destacando una expresión emocional “vacía”, hipomímica y una voz monótona que no es congruente con el estado anímico general del niño. En ocasiones, podemos encontrar el caso contrario, es decir, tormentas afectivas o rabietas.

Tanto la depresión como la manía pueden ser manifestadas por los niños en forma de irritabilidad porque a menudo los síntomas del humor se expresan de forma atípica.

Los niños que presentan la variedad hebefrénica del trastorno suelen mostrar así mismo, cambios abruptos y no modulados en su afectividad, con risas vacuas y gritos explosivos sin causas externas que los justifiquen (Moreno, 2004).

Trastornos de la conducta

Los trastornos de conducta que se presentan pueden darse tanto por defecto como por exceso. Así podemos encontrar una reducción general de la energía, la iniciativa o la espontaneidad, y sin embargo en episodios agudos encontrar altos niveles de excitación hasta el extremo de presentar conductas auto y heteroagresivas. Desde el punto de vista cualitativo, la conducta del niño puede ser torpe, descoordinada, inadecuada, excéntrica o impredecible. También pueden observarse alteraciones del patrón de sueño y del apetito.

Alteraciones en la psicomotricidad

Las alteraciones psicomotoras pueden incluir mutismo, inmovilidad motora, rigidez, posturas extrañas, inquietud o agitación psicomotriz, flexibilidad cética, catatonía y negativismo motor (Bush y cols., 1997; Fink, 2001; Ungvari y cols., 2005). Es importante señalar que los estados catatónicos no se dan con frecuencia en la actualidad, y además no son específicos de las psicosis, y pueden encontrarse en

otras entidades diagnósticas como en encefalopatías, infecciones, endocrinopatías o casos de toxicidad farmacológica (Pfuhmann y cols., 2001).

1.1.5 Etiopatogenia

1.1.5.1 Modelo de Vulnerabilidad-Estrés

Aún no se conocen con certeza los mecanismos implicados en la aparición y evolución de estas enfermedades, aunque el modelo de vulnerabilidad-estrés es el que ha disfrutado de mayor aceptación en las últimas décadas (Zubin y cols., 1977; Nuechterlein y cols., 1994), señalando la contribución e interacción de diversos factores biológicos y ambientales para dar explicación al origen y el resultado de estas patologías.

Este modelo nos habla en primer lugar de un estado fisiológico de vulnerabilidad en el organismo afecto, distinguiendo dos tipos de vulnerabilidad: una innata y otra adquirida. En el caso de la innata, el factor de riesgo más firmemente establecido es el genético.

Existen sólidas evidencias en cuanto a que la esquizofrenia y otros trastornos del espectro esquizofrénico son más frecuentes en los familiares de estos pacientes que en la población normal (Kendler y cols., 1993; 1994).

Tradicionalmente, las concordancias descritas para la esquizofrenia en gemelos monocigóticos se sitúan en torno al 45%, y las descritas en gemelos dicigóticos, sobre el 12% (Gottesman, 1982). Gottesman, en un resumen de los datos recopilados de estudios familiares (Gottesman, 1994), estima que el riesgo de esquizofrenia en familiares es un 10,1% en hermanos, 5,6% en padres y 12,8% en hijos. El riesgo para los familiares de segundo grado varía de 2,4 a 4,2% y para los familiares de tercer grado es de aproximadamente 2,4%.

Asimismo, es interesante destacar, que entre familiares de pacientes con esquizofrenia existe también un riesgo incrementado de sufrir trastorno bipolar (Sham y cols., 1994; Valles y cols., 2000; Purcell y cols., 2009) y en general, trastornos del espectro esquizofreniforme. Sin embargo, los esfuerzos por identificar los genes responsables para la transmisión han sido infructuosos. Todavía no se ha logrado identificar ningún genotipo específico para los trastornos del espectro esquizofrénico, e

igualmente los tipos de herencia aún no están claros hoy en día. Entre los muchos lugares del genoma que se han propuesto como candidatos a contener genes interesantes en estas patologías, destacan por su importancia y por el número de estudios realizados, los que codifican para ciertos neurotransmisores, sus receptores y/o transportadores. Entre los genes que se han relacionado con neuroimagen, neurodesarrollo y conectividad se encuentran el *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), que promueve el crecimiento celular y tiene un papel fundamental en el desarrollo, regeneración y supervivencia de las neuronas, la Catecol-O-metiltransferasa (COMT) una variante del gen que codifica a la enzima catabolizante de dopamina y que parece tener un rol fundamental en la disfunción dopaminérgica de la esquizofrenia, el *Disrupted-In-Schizophrenia-1* (DISC 1) que está implicado en la migración celular y la sinaptogénesis, la variación genética del *Dysbindin-1* (DTNBP1), fuertemente relacionado con los circuitos glutamérgicos y dopaminérgicos, la cognición y los síntomas negativos de la esquizofrenia, el *Neuregulin-1* (NRG 1), cuya alteración provoca cambios en la sustancia blanca que aumentan el riesgo de esquizofrenia o el *Regulator of G-protein signaling-4* (RGS4), que afecta a la traducción de la señal postsináptica en varios neurotransmisores asociados con esquizofrenia (Karlsgodt y cols., 2008). Otros datos de los que se dispone apuntan a que la vía de la serotonina está ligada a la patofisiología de la psicosis (Erdmann y cols., 1996; Serretti y cols., 2000) y de hecho se han descrito variantes genéticas que podrían estar relacionados con la respuesta al tratamiento antipsicótico (Arranz y cols., 2000). También, alteraciones en el brazo largo del cromosoma 22 han sido relacionadas con la susceptibilidad a padecer esquizofrenia (Pulver, 2000). El estudio realizado por los NIMH sobre EIT, ha destacado la alta frecuencia del Síndrome Velocardiofacial (delección de la región 22q11) en su muestra (Bassett, 1992).

Un enfoque interesante que está adquiriendo relevancia en la investigación sobre genética de los trastornos psiquiátricos es el estudio de las variaciones cromosómicas estructurales, en inglés *copy-number variations* (CNV). Las CNV son segmentos de ADN con diferencias en el número de copias que se han revelado por comparación con dos o más genomas. Estas variaciones pueden deberse a duplicaciones, deleciones o traslocaciones. En la actualidad existen múltiples evidencias acerca de la existencia de alteraciones “*de novo*” en las CNV que contribuyen a la vulnerabilidad genética de trastornos como el autismo o la esquizofrenia. Por tanto, el estudio de las CNV podría ser útil en la estratificación de las cohortes de estudios genéticos de asociación, en la construcción de nuevos modelos para testar las hipótesis genéticas o

en la identificación de genes candidatos de vulnerabilidad de estos trastornos psiquiátricos (Cook y cols., 2008; Walsh y cols., 2008).

En particular, la EIT comparte los aspectos patofisiológicos básicos con las formas de inicio más tardío, aunque las principales diferencias entre la EIA y la EIT son la mayor gravedad de las alteraciones en el neurodesarrollo premórbido (alteraciones lingüísticas y motoras más tempranas) de los pacientes con EIT, la mayor frecuencia de alteraciones citogenéticas y potencialmente mayores porcentajes de antecedentes familiares de psicopatología propia del espectro esquizofrénico. A pesar de ser preliminares, estos datos sugieren que la EIT es secundaria a una mayor vulnerabilidad genética, lo que explicaría una manifestación más temprana y grave de los síntomas (Nicolson y cols., 2000; Kumra y cols., 2001). Futuras investigaciones aportarán claves sobre la base genética de la esquizofrenia y de cuál es la influencia de los genes sobre ciertos aspectos de la enfermedad, como la edad de inicio o la forma en que se hereda y desarrolla la enfermedad.

Por otro lado, la vulnerabilidad adquirida representaría las influencias de las experiencias previas, de corte tanto psicologicista (como son los factores propuestos por los modelos de aprendizaje, de desarrollo, migración, estatus socioeconómico, etc.) como biológico (que incluiría complicaciones perinatales, exposición a traumas, determinadas enfermedades, infecciones víricas o hipoxia durante el período intrauterino, exposición a cannabis, etc.) (Arango, 2002), pudiendo ejercer un papel en el origen del trastorno *per se*, o bien ejercer una acción aditiva con factores de vulnerabilidad genética, aumentando el riesgo de padecer la enfermedad. Entre los muchos factores de riesgo para el desarrollo de psicosis, se han señalado por una parte aspectos familiares y acontecimientos tempranos en la vida del individuo (historia psiquiátrica familiar, complicaciones obstétricas y perinatales, déficit neuroconductuales, separación temprana de los padres, institucionalización y funcionamiento familiar deficitario) y por otra, aspectos de personalidad que señalan procesos anómalos latentes (propensión a la psicosis, labilidad emocional, ansiedad social, pasividad, relaciones sociales pobres, retraimiento, conducta disruptiva y agresiva) (Olin y cols., 1996).

En una reciente revisión sobre la interacción genética-ambiente en esquizofrenia (Van Os y cols., 2008) se hace una recopilación de los datos obtenidos hasta el momento y se dividen los factores ambientales que se han relacionado con la esquizofrenia en

función de la etapa vital en la que ejercen su influencia. Además, se subraya la importancia del concepto “Interacción” en el modelo genética-ambiente, enfatizando que para que haya interacción ha de darse una participación sinérgica de ambos factores, es decir, que los efectos de uno condicionen los efectos del otro. Esta visión va más allá de los modelos aditivos en los que se contempla la suma de los factores sin tener en cuenta la interacción entre ellos como aspecto esencial. Un ejemplo de este concepto sería la relación entre hipoxia y genética en esquizofrenia, pues varios estudios han demostrado que más del 50% de los genes relacionados con el trastorno están sujetos a regulaciones por eventos hipóxicos. La dificultad de este modelo estriba en las limitaciones de la estadística para estudiar la interacción, en lo complicado que resulta valorar adecuadamente los factores ambientales cuando sus efectos son acumulativos y en la facilidad con la que se puede pasar por alto que ciertas condiciones genéticas “determinan” la elección de factores ambientales, confundiendo esta circunstancia con una verdadera interacción. Aún así, los autores consideran que los efectos de los genes o el ambiente por separado sobre el origen de la psicosis son muy pequeños o inexistentes por lo que proponen realizar los estudios genéticos estratificando las muestras en base a factores ambientales y tener en cuenta también las interacciones gen-gen y ambiente-ambiente.

En segundo lugar, el modelo de vulnerabilidad-estrés nos habla de acontecimientos vitales estresantes que van a funcionar como desencadenantes del cuadro psicótico. Los acontecimientos desencadenantes se definen como eventos recientes a corto plazo que inducen un grado de estrés suficiente como para provocar una crisis. Aún partiendo de un estado de vulnerabilidad, de no darse un acontecimiento desencadenante, no se producirá el cuadro clínico (Arango, 2002; Cullberg, 2003). Por tanto, tales acontecimientos estarán relacionados no sólo con el inicio de la enfermedad, sino también con su curso y la aparición de recaídas, lo que tendrá sin duda importantes repercusiones de cara a prevenir nuevos episodios. Mecanismos neurobiológicos pueden estar actuando además en la percepción subjetiva del estrés ambiental, como es una hipersensibilidad dopaminérgica en respuesta a los estímulos del medio (Myin-Germeys y cols., 2005).

Por último, este modelo señala una serie de variables moderadoras, como son el soporte social, la personalidad premórbida (en lo referente a competencia y estilo de afrontamiento), y los parámetros físicos, sociales y culturales que conforman el ámbito

ecológico (Arango, 2002) que vendrían a mediar los efectos negativos del estrés sobre la vulnerabilidad biológica.

1.1.5.2 Hipótesis explicativas propuestas: Neurodesarrollo, Neurodegeneración o La Vía Mixta.

Hipótesis de Neurodesarrollo

Dentro del marco del modelo de vulnerabilidad-estrés, debemos destacar en el estudio de los factores causales de la esquizofrenia y otras psicosis las teorías del neurodesarrollo, que por un lado integran factores biológicos y ambientales, y por otro ponen de manifiesto la importancia del proceso normal de maduración del SNC (Arango, 2002; Karlsgodt y cols., 2008). El postulado básico de estas teorías es que, ya sea por determinadas mutaciones genéticas, noxas ambientales o una interacción entre ambas, el proceso maduracional del cerebro sufre una afectación que interfiere con su desarrollo normal, quedando comprometidas de manera persistente propiedades citoarquitectónicas, neuroquímicas y electrofisiológicas del mismo.

Tal afectación tendría lugar en los primeros estadios del desarrollo cerebral (período prenatal, perinatal e infancia temprana); sin embargo, las consecuencias de dicha lesión se irán manifestando en función de la interacción de la lesión adquirida y el proceso de desarrollo, de tal modo que va a transcurrir un período de tiempo considerable entre la adquisición de la lesión y las manifestaciones clínicas fruto de la misma, tal y como podría ser la aparición de sintomatología psicótica. Partiendo de un SNC afectado en sus fases más tempranas de desarrollo, se produce un efecto acumulativo, ya que todo el proceso de maduración se sustentaría en un cerebro ya dañado. Por ejemplo, alteraciones tempranas en el hipocampo y la amígdala desembocan con el paso del tiempo en una conectividad anómala con el lóbulo frontal en pacientes con esquizofrenia (Weinberger y cols., 1992).

Existe entonces un período de latencia entre la adquisición del daño y la manifestación franca de los síntomas psicóticos. La ausencia de sintomatología psicótica se debe a que las estructuras cerebrales responsables de las mismas no han completado su proceso de maduración, y sólo cuando éste concluya y sea preciso que dichas estructuras entren en funcionamiento, se pondrá de manifiesto su déficit (Arango, 2002). En el caso de la esquizofrenia, el sistema cuya madurez coincide con el inicio

de los síntomas psicóticos sería el sistema dopaminérgico, y más específicamente el circuito dopaminérgico que incluye áreas mesocorticales, el córtex prefrontal y el sistema límbico (Weinberger, 1987). De hecho, todos los factores evolutivos que aumentan el riesgo de padecer esquizofrenia parecen facilitar una desregulación dopaminérgica (Murray y cols., 2008). Así, la disfunción en el sistema dopaminérgico no sería más que el final de una cascada de alteraciones a lo largo del desarrollo que comenzaría al inicio de la vida para culminar en la aparición de una psicosis.

Se ha postulado que la afectación que se da durante las primeras fases del desarrollo cerebral podría provocar un desarrollo anormal o migración anómala de las neuronas durante la gestación, así como afectar a la poda sináptica preprogramada (Karlskold y cols., 2008). También, un gen o grupo de genes podrían actuar durante el desarrollo fetal produciendo anomalías en los factores de crecimiento del cerebro (neurotrofinas), que de forma específica modulan las regiones corticales superiores (Berger y cols., 2003). Otras líneas de investigación en este sentido son las que postulan un fallo en el desarrollo de la conectividad sináptica durante la maduración del SNC debido a la alteración de proteínas como la SNARE (Johnson y cols., 2008) o una activación prenatal del sistema autoinmune debido a infecciones de la madre durante el embarazo, que provocaría cambios neuroanatómicos y neuroquímicos en el cerebro (Kahn y cols., 2008)

Apoyando el modelo teórico de vulnerabilidad-estrés y tratando de encontrar las áreas cerebrales cuyo desarrollo ha podido verse comprometido, se ha identificado la afectación del sistema límbico (Walker y cols., 1997) debido a su implicación en la respuesta fisiológica al estrés y al hecho de que es un área subcortical ampliamente conectada con estructuras corticales. En esta línea, la implicación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal ha recibido también apoyo experimental (Walker y cols., 1997; Arango y cols., 2001). En lo que se refiere a alteraciones en la conectividad entre las distintas áreas cerebrales, algunas regiones de interés que parecen estar afectadas en la esquizofrenia son el fascículo uncinado, que conecta el polo temporal cerca de la amígdala con el córtex prefrontal orbitofrontal/dorsolateral, el giro cingulado que conecta ambos lóbulos frontales o el fascículo longitudinal superior que conecta el lóbulo frontal con el temporal, parietal y occipital.

Los estudios de neuroimagen suponen una oportunidad única para contrastar la validez de los modelos de etiopatogénesis. En lo que al modelo de neurodesarrollo

concierno, el cuerpo de evidencias en el que se sustenta lo conforman los estudios que refieren alteraciones estructurales propias de la esquizofrenia ya presentes en el momento de inicio de la enfermedad y en personas con alto riesgo de padecer esquizofrenia antes del inicio de los síntomas psicóticos (Arango, 2002). Por otra parte, los estudios con pacientes de alto riesgo muestran cómo algunas alteraciones estructurales están presentes en personas que aún no han manifestado la enfermedad (Lawrie y cols., 1999).

Hipótesis de Neurodegeneración

El modelo de neurodegeneración es el modelo derivado del trabajo de Kraepelin, que distinguió la esquizofrenia del resto de las psicosis en base a su evolución de deterioro progresivo, desde una situación de producción de síntomas floridos a un estado de afectación cognitiva severa. En la actualidad la evidencia que apoya la teoría de la neurodegeneración proviene de estudios longitudinales de neuroimagen llevados a cabo con primeros brotes (Arango y cols., 2008). El común denominador de estos resultados es una atrofia cerebral progresiva a partir del inicio de la enfermedad, que se manifiesta a través de una reducción del tejido cerebral y del ensanchamiento ventricular, y que no es atribuible a un patrón de envejecimiento normal (Lieberman y cols., 2001; Mathalon y cols., 2001; Reig y cols., 2009). Algunos autores proponen que tal vez la esquizofrenia no sea un trastorno neurodegenerativo en el sentido tradicional, lo cual no significa que no sea neurodegenerativo. Se apoyan en datos como que el 78% de los casos no llega a tener nunca una recuperación completa o que el 15% de los casos presenta una progresión de la enfermedad incluso después de décadas de estabilidad. Así, tal vez la esquizofrenia no presenta una progresión constante a lo largo de todo el ciclo vital pero sí distintos episodios degenerativos seguidos de fases de cierta estabilidad (Gross y cols., 2008).

Hipótesis de La Vía Mixta

Finalmente hay que señalar que con frecuencia resulta difícil o imposible enmarcar los resultados encontrados en uno u otro modelo, ya que en algunos estudios (Delisi y cols., 1997; Gur y cols., 1998; Lieberman y cols., 2001; Mathalon y cols., 2001), si bien se observó que algunas áreas concretas presentaban un patrón degenerativo, otras claramente implicadas en la patogénesis de estas enfermedades no lo hacían, y en el momento de la primera medida, justo al inicio de la enfermedad, ya estaban presentes la gran parte de las alteraciones estructurales (Arango, 2002; Arango y cols., 2008).

Estos resultados han llevado a tener en cuenta otros supuestos. Uno de ellos supondría un modelo mixto en el que el origen de la patología sucedería de acuerdo con la hipótesis de neurodesarrollo, y a partir de la aparición de los síntomas psicóticos el cerebro seguiría experimentando cambios morfológicos mayores de los esperados para esa edad, si no existiesen dichos síntomas, de acuerdo con la hipótesis de neurodegeneración. Finalmente, otro supuesto es que diferentes procesos patofisiológicos ocurran en diferentes sujetos bajo un diagnóstico común.

1.1.6 Historia premórbida

1.1.6.1 Precursores y Aspectos del desarrollo

La historia premórbida de los pacientes con PIT revela anomalías en diversas áreas del desarrollo (Cannon-Spoor y cols., 1982; Done y cols., 1994; Jones y cols., 1994; Isohanni y cols., 2004). No es infrecuente encontrar dificultades en la adquisición del lenguaje, en el desarrollo motor y problemas de adaptación social. Más que un deterioro de la actividad, lo que se observa es un fracaso en alcanzar el nivel esperado de desarrollo en ciertos ámbitos: académico, social, hitos motores, etc.

Durante la infancia temprana (entre los 2 y 5 años) es muy frecuente observar en pacientes diagnosticados posteriormente de EIT, síntomas similares a los que se presentan en los trastornos generalizados del desarrollo sin llegar a cumplir los criterios diagnósticos para los mismos (Russell y cols., 1989; Green y cols., 1992; Asarnow y cols., 1994; Alaghband-Rad y cols., 1995). También se destaca la elevada frecuencia de alteraciones lingüísticas (Hollis, 1995; Asarnow, 1999; Nicolson y cols., 2000). Así mismo se ha detectado un aumento en la frecuencia de déficit neurosensoriales, signos neurológicos menores, alteraciones cognitivas, y anomalías en indicadores periféricos de actividad autonómica (como la respuesta de conductancia de la piel), con líneas basales más elevadas y habituación lenta (Zahn y cols., 1997). Otros hallazgos en la población de PIT han sido la mayor frecuencia de complicaciones obstétricas, anomalías físicas menores y alteraciones dermatoglíficas (Mcgrath y cols., 1995 ; Gunduz y cols., 1999; Rosa y cols., 2002 ; Saha y cols., 2003 ; Yun y cols., 2005; Moreno y cols., 2009).

Las complicaciones obstétricas se asocian con un incremento en el riesgo de presentar no sólo esquizofrenia (Jacobsen y cols., 1980), sino también trastorno

bipolar (Dalen, 1965; Zornberg y cols., 2000). Según Heun y Maier (Heun y cols., 1993), la interacción entre las complicaciones obstétricas -u otros compromisos tempranos como la hipoxia cerebral- y los procesos de maduración cerebral, condicionan la sintomatología en el adulto (trastorno bipolar, esquizofrenia u otras psicosis).

Las anomalías físicas menores son malformaciones anatómicas leves que pueden encontrarse en diferentes áreas del cuerpo (Waldrop y cols., 1968; Compton y cols., 2007; Lloyd y cols., 2008). Entre las anomalías físicas menores mejor estudiadas están la lateralización atípica y las que afectan a la cabeza, cara (orejas, boca y ojos), pies y manos. Estas malformaciones afectan en gran medida a tejidos que comparten el origen ectodérmico del SNC (sistema nervioso central) y constituyen una evidencia de displasia intrauterina en el primer o segundo trimestre de vida fetal (O'callaghan y cols., 1995). La afectación del SNC se ha confirmado en estudios histológicos realizados en cerebros de pacientes con esquizofrenia, objetivándose anomalías en la orientación y localización celular que reflejarían la disrupción durante el período de migración neuronal en el segundo trimestre (Green y cols., 1994).

Los dermatoglifos son las figuras y formas que dibujan las líneas dermopapilares en la cara volar de las manos y plantas de los pies. Están genéticamente determinados y permanecen invariables, aunque son sensibles a factores intrauterinos durante un breve período de tiempo, alrededor de la 15ª semana de vida intrauterina, coincidiendo con una etapa de desarrollo crítico del cerebro. Igualmente comparten origen ectodérmico con éste; por ello se ha supuesto que las alteraciones embrionarias responsables de la distorsión de los patrones dermopapilares podrían relacionarse con alteraciones del sistema nervioso central, y por este motivo se han usado los dermatoglifos como marcadores indirectos de alteraciones en el desarrollo que se producen en el segundo trimestre de la vida prenatal (Gutierrez y cols., 1998; Kahn y cols., 2008). En pacientes con psicosis se han demostrado simplificaciones en dichos patrones y otras alteraciones en la calificación y cuantificación de los dermatoglifos (Rosa y cols., 2002; Saha y cols., 2003; Fatjo-Vilas y cols., 2008).

1.1.6.2 Sintomatología Premórbida

La mayoría de los autores defienden que el trastorno se inicia mucho tiempo antes del desencadenamiento de los síntomas francos de la enfermedad. Un gran número de estos pacientes experimentan un período caracterizado por un patrón heterogéneo de

desórdenes que pueden manifestarse en la línea de lo psicótico (aunque de forma atenuada), en alteraciones del estado de ánimo, cambios comportamentales, déficit cognitivos, etc., y aunque de menor gravedad que en la fase activa de la enfermedad, pueden incapacitar al niño o adolescente que los padece. A este conjunto de síntomas se les denomina “síntomas prodrómicos” y pueden ser identificados incluso años antes del diagnóstico del trastorno psicótico, siendo de suma importancia para la identificación de marcadores biológicos, la comprensión del proceso a través del cual se produce la aparición de la enfermedad, así como para una temprana intervención (Yung y cols., 1996).

Los datos sobre síntomas prodrómicos proceden fundamentalmente de estudios de seguimiento de niños y adolescentes hijos de padres con esquizofrenia (considerados como población con un riesgo genético para el desarrollo de la enfermedad) y de estudios de cohortes seguidas desde el nacimiento. Estos estudios han descrito a esta población como niños y jóvenes temerosos, retraídos, aislados, introvertidos y vergonzosos (Werry y cols., 1991; 1994). En un estudio de cohortes llevado a cabo en Nueva Zelanda (Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study) (Poulton y cols., 2000), en el que se estudia durante 15 años a una muestra de 761 niños se concluye que los niños que auto-informan de experiencias psicóticas a la edad de 11 años, desarrollan en la edad adulta trastornos esquizofreniformes (25%), síntomas de esquizofrenia (70%) o tienen algún tipo de disfunción social /ocupacional (90%). El valor predictivo de estas experiencias psicóticas, era el mismo si se experimentaban de forma aislada o en el contexto de un trastorno más general. Por tanto, son las experiencias psicóticas en la infancia *per se* las que parecen predecir el trastorno en la edad adulta, y no la presencia de patología psiquiátrica a la edad de 11 años. Además, estas experiencias incrementaban el riesgo de padecer trastornos esquizofreniformes, pero no el de padecer manía o depresión. Por lo tanto, parecen ser un marcador de riesgo específico.

La transición desde los síntomas prodrómicos a la psicosis es aún difícil de establecer. Por ello, parece más conveniente definir el concepto de pródromo como un estado de vulnerabilidad para el desarrollo de psicosis; es decir, como un síndrome caracterizado por la presencia de unos síntomas y signos que confieren al individuo un cierto nivel de riesgo de desarrollar la enfermedad (Vázquez-Barquero, 2004).

La ausencia de tratamiento que se da durante este amplio período en el que la enfermedad no es identificada o tratada tiene una repercusión negativa sobre el curso evolutivo del trastorno (Vázquez-Barquero, 2004). Sin embargo, se ha de tener en cuenta que ninguno de estos síntomas tiene el suficiente valor predictivo para ser eficaz en un *screening* clínico. El número de personas menores de edad que los presentan es mucho mayor que el de pacientes que luego vayan a sufrir un trastorno mental, incluida la esquizofrenia, por lo que el número de falsos positivos es muy alto (Zabala, 2003). En este sentido, es necesario un mayor número de estudios que puedan evidenciar la especificidad de los pródromos en la psicosis frente a otros problemas psiquiátricos, e igualmente entre los diferentes subtipos de psicosis.

En los últimos años, muchos grupos de investigación se han centrado en la detección precoz de estas enfermedades con la finalidad de realizar programas de intervención precoz. Entre ellos, el equipo australiano de McGorry, el proyecto de Bonn en Alemania, el estudio PRIME en EEUU, el estudio TOPP de Noruega y Dinamarca etc. (McGorry y cols., 1996; Cornblatt y cols., 2002; Miller y cols., 2003; Yung y cols., 2003). En nuestro país, el profesor Vázquez-Barquero está realizando programas de intervención precoz. El objetivo de estos programas es instaurar protocolos de intervención temprana que garanticen la identificación y tratamiento precoz y promuevan los procesos de aceptación de la enfermedad y del tratamiento. Pretenden asimismo potenciar la adherencia al tratamiento, estimular los procesos de rehabilitación y reinserción social y prevenir las recaídas. Al mismo tiempo está siendo posible desarrollar diversos programas psicoeducativos y tratamientos farmacológicos, gracias a los cuales se está reduciendo la transición a las psicosis (Vázquez-Barquero, 2004).

Los resultados de los estudios de detección e intervención tempranas muestran que ya hoy en día es posible una detección más temprana de la psicosis en su fase prodrómica inicial, sin embargo se necesitan más estudios de investigación sobre factores de riesgo, parámetros neurocognitivos y neurobiológicos, etc. para mejorar esta precisión (Schultze-Lutter, 2004).

1.1.7 Curso y pronóstico

La PIT suele presentarse de manera insidiosa, afectando negativamente al funcionamiento familiar, escolar y social (Van Os y cols., 1996). Así, el comportamiento

irá cambiando lenta y progresivamente, por ejemplo, niños que disfrutaban relacionándose con otros pueden comenzar a volverse tímidos y retraídos, refugiándose en su propio mundo. No obstante, tanto en esquizofrenia como en trastorno bipolar, el inicio puede ser agudo sin signos premórbidos (Singh y cols., 2004; Hegerl y cols., 2008).

En el primer episodio psicótico resulta imposible determinar la evolución clínica del paciente. De hecho, pacientes con síntomas típicos de esquizofrenia son diagnosticados posteriormente de enfermedad bipolar (Gonzalez-Pinto y cols., 1998; 2003).

Con respecto al pronóstico funcional, el inicio precoz ha sido identificado como un importante predictor de mal pronóstico en las distintas psicosis (Hegarty y cols., 1994; Schmidt y cols., 1995; Ballageer y cols., 2005).

El curso temprano de la enfermedad se considera de importante valor pronóstico. Un ajuste premórbido peor, el comienzo insidioso, la presencia de trastornos de la personalidad previos, retraso mental, antecedentes familiares de psicopatología del espectro de la esquizofrenia, un mayor número de síntomas negativos, conductas disruptivas, un menor grado de recuperación después de la primera hospitalización, menor apoyo familiar y social así como un cociente de inteligencia por debajo del rango considerado normal se consideran factores de pronóstico desfavorable (Werry y cols., 1992; Birchwood y cols., 1998; McClellan y cols., 1999; Jarbin y cols., 2003). La falta de adherencia terapéutica y un seguimiento clínico inadecuado, empeora el pronóstico del trastorno (Robinson y cols., 2002). En general se ha señalado la asociación entre la duración de las psicosis no tratadas y la resistencia a los distintos tratamientos, lo que sugiere la necesidad de detección e intervención precoz (Larsen y cols., 1996; Linszen y cols., 2001). Algunos estudios proponen que la presencia de una dimensión maníaca en el episodio psicótico es predictor de buena evolución en PIT (Van Os y cols., 1996; 1999).

La psicosis de tipo esquizofrénico ha sido relacionada con un pronóstico peor, con un alto porcentaje de evolución a la cronicidad (Nicolson y cols., 2000). La gravedad y la pobre remisión de la EIT conlleva ineludiblemente una importante desadaptación social (Werry y cols., 1991; Gillberg y cols., 1993; Lay y cols., 2000). Así mismo, parece existir un claro patrón de menor respuesta al tratamiento durante los

subsecuentes periodos de la enfermedad (Lieberman y cols., 1996). La falta de conciencia de enfermedad es habitual y puede ser uno de los mejores predictores de mala evolución, quizá porque predispone al sujeto a un mal cumplimiento del tratamiento (Malla y cols., 2002). La duración de la primera hospitalización, la gravedad de los síntomas y el número de recaídas y hospitalizaciones se consideran también factores de pronóstico desfavorable (Mortensen y cols., 1994). A la inversa, existe una alta posibilidad de remisión para aquellos pacientes que no han sido hospitalizados durante un periodo de dos años tras su primer ingreso (Maurer y cols., 1988).

En el trastorno bipolar se ha hablado tradicionalmente de la no existencia de deterioro en los términos de la esquizofrenia, aunque no podemos olvidar que se trata de un problema crónico y recurrente asociado incluso a un 20% de intentos de suicidio, con importantes secuelas personales, escolares, familiares, etc (Moreno, 2004). Los pacientes con episodios maníacos recurrentes muestran un deterioro persistente en el seguimiento (Mckay y cols., 1995). La ciclación rápida y la gravedad de los episodios pueden ser factores que contribuyan al mal pronóstico (Johnson y cols., 1987). La sintomatología depresiva residual, que es muy frecuente, puede confundirse fácilmente con síntomas negativos (apatía, abulia, anhedonia...) y parece correlacionar con la desadaptación social (Bauwens y cols., 1991) así como con las disfunciones cognitivas (Kessing, 1998).

Por otro lado, la esperanza de vida de este tipo de pacientes puede ser más corta que la de la población general, ya que el suicidio es un factor importante. Las tasas de suicidio para la esquizofrenia se sitúan aproximadamente en torno al 10% (De Hert y cols., 2001). La población joven con PIT tiene particularmente un alto riesgo de suicidio (Power y cols., 2003), pero pocos estudios han examinado el suicidio y conductas relacionadas con éste en muestras de primeros episodios (Addington y cols., 2004). Los escasos estudios señalan tasas de suicidio o tentativas en torno al 10-15%, indicando como predictores de éste conductas parasuicidas antes de la primera admisión, menor número de síntomas positivos y negativos y mayor duración de la primera hospitalización (Verdoux y cols., 2001; Addington y cols., 2004). En estos trabajos, los sujetos con conducta suicida presentaban mayor duración de los síntomas psicóticos y mayor riesgo para la readmisión, y aquellos que presentaban además abuso de sustancias era siete veces más probable que realizaran esta conducta. En niños, se ha señalado que las alucinaciones visuales son indicadores

especiales de riesgo de suicidio, más que las alucinaciones auditivas o los delirios (Livingston y cols., 1992) .

1.1.8 Tratamiento

Dada la gravedad y el posible mal pronóstico de estas enfermedades, el diagnóstico y tratamiento temprano de la misma es sumamente importante. El tratamiento farmacológico es prioritario en los niños y adolescentes con diagnóstico de trastorno psicótico, pero debe complementarse con otros tipos de intervenciones. Por ello, en la actualidad se sigue un abordaje multimodal donde se combina terapia psicofarmacológica, psicoterapia e intervención familiar, social y escolar (Douki y cols., 1999).

La base biológica de las psicosis sigue siendo desconocida, aunque el neurotransmisor monoaminérgico dopamina ha desempeñado un papel clave para el tratamiento y comprensión de estas enfermedades, llegándose a formular la conocida “hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia” (Carlsson y cols., 1999; 2006; Carlsson y cols., 2006). Esta hipótesis plantea que la hiperactividad de la vía dopaminérgica es la que media en los síntomas positivos de las psicosis (Stahl, 2002), debido al incremento de neurotransmisión de dopamina en el circuito mesolímbico. Basándose en esa hipótesis, los fármacos antipsicóticos bloquean en receptor de dopamina D2, lo que presuntamente produce la reducción de los síntomas psicóticos. El hecho de que durante la adolescencia el desarrollo de la vía dopaminérgica aún se esté produciendo, podría explicar las diferencias en la respuesta al tratamiento así como en la susceptibilidad a los efectos secundarios que muestra esta población en comparación con los adultos.

Los fármacos antipsicóticos suelen dividirse en antipsicóticos de primera generación (APG) y antipsicóticos de segunda generación (ASG). Desde una perspectiva farmacológica, los antipsicóticos de segunda generación se caracterizan por el antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico, en comparación con los antipsicóticos convencionales que únicamente tenían la propiedad de bloquear los receptores D2. Por tanto, las propiedades de estos nuevos fármacos derivan de la explotación de las diferentes formas en que la serotonina y la dopamina interactúan en las vías dopaminérgicas. Concretamente poseen propiedades farmacológicas antagonistas 5HT2A y D2, que en la vía dopaminérgica mesolímbica reducirán los síntomas

positivos, y en la vía dopaminérgica mesocortical, aunque no reduzcan los negativos, al menos no los empeoran, como si ocurría con los antipsicóticos convencionales (Stahl, 2002).

Durante los últimos años, los antipsicóticos de segunda generación han sido el tratamiento de elección por sus supuestas ventajas a largo plazo en comparación con los de primera generación o antipsicóticos convencionales. Se consideraba que los nuevos fármacos eran clínicamente más efectivos, en cuanto que no empeoraban la sintomatología negativa, tenían menor incidencia de efectos secundarios y proporcionaban mejoría en pacientes refractarios (Clark y cols., 1998; Lewis, 1998; Toren y cols., 1998).

Sin embargo, una serie de estudios realizados tanto con adultos (Lieberman y cols., 2005; Jones y cols., 2006; Kahn y cols., 2008) como con niños y adolescentes (Shaw y cols., 2006; Kumra y cols., 2008; Sikich y cols., 2008), han puesto de manifiesto que la supuesta superioridad de los antipsicóticos de segunda generación es cuestionable o se limita a aspectos secundarios de la enfermedad, poniendo en entredicho su casi exclusiva utilización en el tratamiento de PIT.

Además, los antipsicóticos de segunda generación, no están exentos de riesgos y de hecho, estos riesgos parecen aumentar en población adolescente como se constata en varias publicaciones recientes (Arango y cols., 2009; Kumra y cols., 2008). En esta última revisión se afirma que además de aumentar la probabilidad de padecer efectos secundarios como sedación, efectos extrapiramidales, aumento de prolactina, ganancia de peso, etc, su uso en jóvenes puede desencadenar la aparición de diabetes, con lo que eso significa en términos de mortalidad y morbilidad.

Por otra parte, no parece tan claro que los APG tengan más o peores efectos secundarios que los ASG. Sí se asume que como grupo, los APG tienen mayores tasas de sedación, aumento de prolactina o efectos motores adversos, pero aún se desconoce si la supuesta mejor tolerabilidad de los ASG deriva en una mejor adherencia al tratamiento. Para comprobar este hecho, un estudio realizado con PIT (tanto primeros episodios como pacientes con varios años de evolución de la enfermedad) compara dos ASG (olanzapina y risperidona) con uno de primera generación (molindona) (Sikich y cols., 2008). Sus resultados demuestran que los pacientes en tratamiento con olanzapina mostraban más ganancia de peso que

aquellos que tomaban risperidona y molindona. Además, la olanzapina estaba asociada con el aumento de los lípidos y los niveles de insulina en los test de funcionamiento hepático. La risperidona se relacionó con un mayor aumento en los niveles de prolactina que los otros dos fármacos y por último se observó una mayor tasa de acatisia entre los pacientes que tomaban molindona. Es difícil valorar las consecuencias a largo plazo de los distintos perfiles de efectos secundarios, pero parece que los de olanzapina y risperidona tienen más consecuencias negativas en la salud física mientras que el perfil de la molindona podría estar más relacionado con una falta de adherencia al tratamiento. Sin embargo, en este estudio no se observó una mayor tasa de abandonos de los pacientes que tomaban molindona.

En una serie de trabajos llevado a cabo por nuestro equipo, se han intentado valorar los efectos secundarios de los ASG en niños y adolescentes teniendo en cuenta el tiempo de exposición al fármaco. Así, en uno de estos estudios, se comparan dos grupos de niños y adolescentes expuestos a distintos ASG, uno durante menos de un mes y el otro durante más de un año (Laita y cols., 2007). Los resultados mostraron que los efectos adversos extrapiramidales, metabólicos y endocrinos eran más prevalentes en el grupo con mayor tiempo de exposición al fármaco. En otro de nuestros trabajos enviado para publicación (Alvarez y cols.) y realizado con 44 niños y adolescentes naïves o casi naïves se intentó evaluar qué porcentaje de pacientes entraba en la categoría “en riesgo para efectos adversos sobre la salud” (Correll y cols., 2006) durante los primeros seis meses de exposición al fármaco. Los resultados muestran que en la visita basal se encuentran en esta categoría el 9,1% de los pacientes, aumentando esta cifra al 22,7% en la visita de tres meses y 37,9% en la de seis meses. Este último dato ya se había obtenido en estudios previos (Fraguas y cols., 2008) por lo que la principal aportación de este estudio es informar de que el riesgo para la salud comienza muy pronto, por lo que es importante controlar la aparición de efectos secundarios desde el mismo momento en que empieza a tomarse la medicación.

Por último, y con respecto a las posibles diferencias en el perfil de efectos secundarios de los ASG entre distintos grupos diagnósticos, en otro estudio de nuestro equipo enviado para publicación (Moreno y cols.) no aparecen demasiadas diferencias en los efectos metabólicos y la ganancia de peso entre trastorno bipolar, otros trastornos psicóticos y otros trastornos no psicóticos. Esta ausencia de diferencias entre esquizofrenia y bipolar es también encontrada por Correll (Kumra y cols., 2008).

Los trastornos del estado de ánimo son tratados normalmente con los estabilizadores del estado de ánimo clásicos como son el litio, el valproato o ácido valproico y la carbamacepina, no exentos tampoco de efectos secundarios y cuyos mecanismos de acción aún no están del todo claros. Diversos estudios han informado de los resultados positivos del litio en niños y adolescentes bipolares (Alessi y cols., 1994), así como la combinación de éste con el valproato (Findling, 2005). Los antidepresivos han sido usados en el tratamiento de la depresión mayor asociada a psicosis (Freeman y cols., 1985; Hjalmarsson y cols., 2005).

Los antipsicóticos presentan también efectos potentes como estabilizadores del estado de ánimo, independientemente de sus efectos sobre los síntomas psicóticos. Pueden ayudar en algunos de los casos más difíciles, como los marcados por los ciclos rápidos y estados maniaco-depresivos simultáneos que a menudo no responden a los estabilizadores del estado de ánimo, o en ocasiones ayudar a la eficacia de estos últimos si se administran de forma concomitante (Chou y cols., 2000; Stahl, 2002).

En general, la investigación es muy limitada y aún hay pocos estudios que informen sobre la eficacia, tolerancia y seguridad de los psicofármacos en general, y en particular de antipsicóticos en niños y adolescentes. Con frecuencia, se tiende a extrapolar de forma errónea los resultados obtenidos en ensayos clínicos realizados con población adulta al tratamiento de niños y adolescentes.

Sin embargo, y como comentábamos anteriormente, se ha demostrado que la respuesta terapéutica a los antipsicóticos y la aparición de efectos secundarios no es la misma. Se precisan por ello ensayos clínicos basados en sólidos diseños experimentales que permitan determinar qué tratamiento es el más seguro y eficaz para esta población.

Por otra parte, y puesto que se trata de un trastorno complejo, la psicosis debe ser abordada desde muchos frentes. Por eso, la psicoterapia tanto individual como grupal suele ser necesaria y eficaz (Miklowitz, 2006; Rusch y cols., 2009), así como el abordaje de los déficit neuropsicológicos mediante rehabilitación cognitiva (Bell y cols., 2008), o la implementación de programas psicoeducativos dirigidos a la identificación de factores de riesgo, entrenamiento en habilidades sociales, de afrontamiento personal, de comunicación, etc, y que pueden centrarse tanto en el paciente como en sus familiares. Estos programas han demostrado ampliamente su efecto beneficioso

sobre la prevención de recaídas, la reducción del número de hospitalizaciones, la disminución de los síntomas la mejoría en el funcionamiento social y profesional y la adherencia al tratamiento (Huxley y cols., 2000; Colom y cols., 2009). Además de ser altamente eficaces, las intervenciones psicoeducativas son rentables (Rund y cols., 1994) y devienen en otros beneficios adicionales como la disminución de la carga familiar, mejorando las habilidades de los miembros de la familia para afrontar los efectos de la enfermedad y el reconocimiento y comprensión por parte de la familia de la psicosis como una enfermedad (Falloon y cols., 1987; Mcfarlane y cols., 1996).

También, sobre todo en el caso de la esquizofrenia, algunos autores han diseñado paquetes de intervención psicosocial compuestos por diversos subprogramas que intentar abordar de forma integrada todos los déficit inherentes al trastorno. Uno de estos programas es la ITP o Terapia Psicológica Integrada de Hodel y Brenner (Brenner y cols., 1994), que consta de cinco módulos (diferenciación cognitiva, percepción social, comunicación verbal, habilidades sociales y solución de problemas interpersonales) y que ha demostrado su eficacia en la mejoría de la cognición, ajuste social y calidad de vida (Zimmer y cols., 2007)

En ocasiones suele ser necesario además, el tratamiento de patologías comórbidas a la enfermedad, como es el abuso de sustancias psicoactivas. Las investigaciones parecen demostrar que las intervenciones cognitivo-conductuales pueden tener un impacto beneficioso sobre el curso del trastorno y la calidad de vida de estos pacientes (Tarrier y cols., 2004).

La intervención familiar es también de gran importancia para ayudar a la familia a afrontar la enfermedad y el correcto manejo del miembro afectado, así como para reducir los niveles de estrés (Penn y cols., 1996). Otras técnicas y recursos de la comunidad, como los educativos (con apoyos psicopedagógicos especiales) o los de servicios sociales, pueden ayudar a complementar de forma coordinada los recursos desde los programas de salud mental.

En algunas ocasiones pueden precisarse diversos ingresos psiquiátricos debido a la gravedad de la sintomatología o a la falta de apoyo social para el cumplimiento del tratamiento a nivel ambulatorio, y en determinados casos, es necesario un tratamiento psiquiátrico rehabilitador de larga estancia en un centro u hospital de día. Así, diferentes servicios irán encaminados a la reintegración del paciente en la comunidad.

Por último, las actividades de terapia ocupacional están destinadas a ayudar al paciente a volver a realizar sus tareas diarias y rutinas, aumentando las habilidades y capacidades deterioradas por la enfermedad o nunca adquiridas y reduciendo sus dificultades de adaptación al medio.

1.2 NEUROPSICOLOGÍA DE LA PSICOSIS DE INICIO TEMPRANO

1.2.1 Primeros pasos de la evaluación neuropsicológica en la psicosis

Desde que la esquizofrenia fue definida de manera más o menos sistemática, también han sido descritos algunos de los déficit cognitivos presentes en esta patología. Kraepelin describió déficit de atención y de memoria en pacientes con esquizofrenia, y ya entonces tuvo que reconsiderar algunas de sus impresiones sobre estos déficit. En la 7ª edición de su manual de psiquiatría clínica (1902), expone que desde el comienzo de la enfermedad existe un deterioro de la memoria característico y progresivo, aunque no profundo, y a continuación hace una distinción entre la memoria retrógrada, la cual consideraba quedaba intacta, y la memoria anterógrada, a la cual afecta el deterioro antes expuesto. Sin embargo, cuando publica su 8ª edición (1913), señala que, en comparación con la atención, la memoria está poco deteriorada. En esta versión última del manual, Kraepelin atribuye el bajo rendimiento de los pacientes con esquizofrenia en test experimentales de memoria a los déficit atencionales. Por su parte, Bleuler, también refiere alteraciones cognitivas, como una manifestación fundamental de las esquizofrenias (Bleuler, 1950).

En la primera mitad del siglo XX, debido a la influencia del modelo psicodinámico, se dejó de prestar atención a los déficit cognitivos en la psicosis. Esta tendencia provocó que muchos investigadores asumieran implícitamente que los déficit mostrados por estos pacientes en test neuropsicológicos eran secundarios a la afectación de los procesos del pensamiento o el deterioro atencional, como había señalado Kraepelin. Así pues, durante los comienzos de la neuropsicología, la aplicación de pruebas neuropsicológicas en la evaluación de los trastornos psiquiátricos, incluyendo la esquizofrenia, se limitaba a descartar una posible etiología “orgánica” de los síntomas psiquiátricos.

En las primeras dos décadas de la segunda mitad del siglo XX coinciden dos hechos que darían lugar a un nuevo enfoque de la neuropsicología de la psicosis. Por un lado, la neuropsicología empieza a desarrollar una serie de test y baterías estandarizadas para el diagnóstico del daño cerebral, y por otro, se hace patente entre los clínicos la ausencia de criterios unánimes e instrumentación para el diagnóstico fiable de la esquizofrenia. Así, estos primeros años del estudio neuropsicológico de la psicosis vienen marcados por el intento de describir la variedad de déficit cognitivos y perceptivos comúnmente presentes en pacientes con esquizofrenia, y determinar cómo estos diferían de aquéllos observables en pacientes con lesiones estructurales del cerebro, con el fin último de realizar un diagnóstico fiable de esquizofrenia en base a su rendimiento en baterías neuropsicológicas. Básicamente, los primeros estudios neuropsicológicos sobre esquizofrenia iban orientados a dar con un perfil neuropsicológico específico para esta enfermedad. Se trataba, pues, de un enfoque similar al de los neuropatólogos que trataban de encontrar alteraciones estructurales en el cerebro esquizofrénico características de esta patología. La neuropsicología dirige su esfuerzo en la misma dirección: encontrar un patrón de déficit o un perfil de funcionamiento cognitivo que distinguiera al paciente no sólo de la población normal sino también de otras patologías con déficit cognitivos, como es el caso de los pacientes con lesión cerebral. El objetivo final; el diagnóstico diferencial de la esquizofrenia recurriendo únicamente a estas pruebas neuropsicológicas.

Autores como Goldstein (Goldstein, 1978), Malec (Malec, 1978) y Heaton y col. (Heaton y cols., 1978) ofrecen una revisión de este periodo en el que se evidencian estos primeros pasos de la neuropsicología, coincidiendo todos en señalar éste como el primer acercamiento desde la psicología a las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. Estos autores concluyen que este primer acercamiento a los procesos mentales de los pacientes con esquizofrenia produjo estimulantes e innovadoras concepciones sobre su funcionamiento cognitivo, así como sobre las diferencias entre los procesos mentales de los pacientes con esquizofrenia y pacientes con daño cerebral. Sin embargo, estos estudios sufrían graves inconvenientes técnicos y teóricos. Fundamentalmente, estas limitaciones incluyen la definición no operativa del grupo de pacientes con daño cerebral, ya que en este grupo se incluía cualquier paciente con una lesión, independientemente de su etiología, localización y gravedad. Por otro lado, la propia instrumentación neuropsicológica, influida por la corriente psicométrica del momento, se basaba en baterías prefijadas (como la Halstead-Reitan Neuropsychological Battery) que ofrecían un resultado categorial de afectación o no

afectación, basándose en el empleo de puntos de corte. Así, los pacientes se asignaban a los grupos de "daño cerebral" frente a "esquizofrenia", en función de puntos de corte. La revisión realizada por los autores citados, puso de relieve que la fiabilidad de este método en la asignación correcta del diagnóstico de esquizofrenia era aproximadamente del 53% (Heaton y cols., 1978), por lo que tratándose únicamente de dos poblaciones, la fiabilidad diagnóstica es casi idéntica al azar (50%).

Gracias a estas revisiones, hacia el final de la década de 1970, ya se había llegado a la conclusión de que dentro de todo el espectro de los trastornos psiquiátricos, la esquizofrenia era el único trastorno cuya población no era posible distinguir fiablemente de la población de pacientes con daño cerebral en base a su rendimiento en pruebas neuropsicológicas (Goldstein, 1978; Heaton y cols., 1978; Malec, 1978). Este hecho ponía de relieve la posibilidad de que existiera un proceso neuropatológico subyacente que fuera inherente a la esquizofrenia. Sin embargo, surgió una corriente de autores que promulgaban la influencia de factores motivacionales, el trastorno del pensamiento, y los efectos de la medicación y la institucionalización en la producción de estos déficit (Heaton y cols., 1979). Este grupo defiende que los déficit neuropsicológicos no eran tanto de etiología "orgánica", como "funcional", es decir, secundarios a las manifestaciones psicopatológicas de la enfermedad. Aparecieron así una serie de estudios encaminados a confirmar el papel decisivo de estas variables en la expresión de los déficit neuropsicológicos (ver más adelante). Estos estudios, sin embargo, fracasaron en su empeño, reforzando finalmente la idea de que tales déficit reflejan una disfunción cerebral real, es decir, que representaban una característica propia del proceso fisiopatológico de la enfermedad, y no un epifenómeno de sus manifestaciones clínicas.

En cualquier caso, algunas de las concepciones y enfoques de estos inicios han permanecido a través del tiempo hasta nuestros días. Por ejemplo, ya desde las primeras investigaciones y trabajos de la mitad de siglo XX, se llegó a la conclusión de que por lo general, los pacientes con esquizofrenia experimentan dificultades cuando se enfrentan a tareas que requieren el empleo de habilidades cognitivas complejas, lo cual ha sido replicado consistentemente. Incluso autores como K. Goldstein hablaban de un deterioro de la "actitud abstracta" (Goldstein, 1939; 1959), lo que sería equivalente a estudios recientes que ponen de manifiesto las dificultades de los pacientes con esquizofrenia con tareas conceptuales. Rappaport y col. (Rappaport y cols., 1945/46) en sus descripciones de pacientes crónicos con esquizofrenia, aunque

explican sus hallazgos dentro de un marco conceptual psicodinámico, refieren que estos pacientes presentaban déficit especialmente graves en la toma de decisiones, atención, concentración, planificación y anticipación. Refieren también dificultades en el aprendizaje y memoria, formación de conceptos y funcionamiento intelectual global. Así pues, si bien el enfoque o la interpretación de los resultados han variado, los hallazgos obtenidos a lo largo de la historia de la neuropsicología de la esquizofrenia son muy consistentes y replicados. De esta forma, una revisión de la literatura sobre el estudio de la cognición en la EIA, nos confirma las conclusiones de estos primeros hallazgos e incluso de descripciones más tempranas, como las de Kraepelin y Bleuler, poniendo de relieve que la esquizofrenia implica inherentemente una afectación diferencial de las siguientes funciones: atención, aprendizaje y memoria, memoria de trabajo y funciones ejecutivas.

En la actualidad, los déficit cognitivos son entendidos como una entidad propia dentro de la psicosis, consecuencia directa de los procesos etiofisiopatológicos de la enfermedad, y la neuropsicología de la esquizofrenia trata de determinar el curso de la afectación cognitiva, su utilidad como marcador pronóstico y diagnóstico, su plausibilidad como endofenotipo, y la identificación de patrones diferenciales según la sintomatología, que incluso podría contribuir a la reducción de la heterogeneidad de la esquizofrenia (Buchanan y cols., 1994).

1.2.2 Las alteraciones cognitivas en la psicosis de inicio temprano

El estudio de la cognición en la PIT ha sido muy limitado hasta la fecha. Este hecho se debe fundamentalmente a la dificultad en el reclutamiento de casos, que no es sino el reflejo de la baja prevalencia de esta enfermedad en edades tempranas así como del poco interés que ha existido por la investigación en esta franja de edad y la dificultad de incluir menores de edad en estudios de investigación.

Además de los escasos estudios disponibles, en la PIT ocurre lo mismo que en población adulta: la búsqueda del perfil neurocognitivo y de sus correlatos se ha centrado principalmente en el estudio de pacientes con un diagnóstico propio del espectro de la esquizofrenia. Es más, únicamente hemos encontrado dos trabajos publicados en los que se haya contrastado el rendimiento cognitivo de otras PIT con el de la población sana. (Fitzgerald y cols., 2004; Fagerlund y cols., 2006). Por este motivo, es difícil describir las alteraciones cognitivas en otras psicosis que no

pertenezcan al espectro de la esquizofrenia. Volviendo al interés del estudio de la EIT y desde la búsqueda de una posible especificidad de las alteraciones cognitivas frente a otras entidades psicóticas, disponemos de los resultados de seis trabajos en los que se contrasta el rendimiento cognitivo de la esquizofrenia frente a otras PIT como las psicosis afectivas (Fitzgerald y cols., 2004; McClellan y cols., 2004; Mayoral y cols., 2008; McCarthy y cols., 2005) las psicosis inducidas por tóxicos (Fitzgerald y cols., 2004), la PNE (Kumra y cols., 2000; McClellan y cols., 2004) y otras psicosis no afectivas y no orgánicas (Fagerlund y cols., 2006).

La evaluación neuropsicológica en la EIT se ha orientado fundamentalmente hacia la búsqueda de un posible patrón de afectación similar al descrito en la EIA. Con ello, la neuropsicología trata de aportar nuevos datos que contribuyan a esclarecer uno de los debates actuales más interesantes: la posible continuidad entre ambas entidades. En el presente apartado, se resumen en primer lugar las alteraciones cognitivas detectadas en la EIT que nos permiten delinear el perfil de afectación para esta población. En segundo lugar, se dedica un apartado a contrastar dicho patrón con el descrito en población con EIA y se debate la posible semejanza entre ambos. Finalmente, se valora la posible especificidad de las alteraciones cognitivas de la EIT frente a otros trastornos psicóticos de inicio temprano.

1.2.2.1 El perfil de afectación cognitiva en la EIT

Las primeras observaciones apuntan a que la EIT cursa con deterioro cognitivo muy similar al descrito en EIA, en el que destaca una afectación de la atención, memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo y, aprendizaje y memoria. En la Tabla 1.1. se recogen los principales estudios que han empleado una amplia batería de pruebas neuropsicológicas con el objetivo de determinar el perfil cognitivo de la EIT. Los hallazgos más relevantes de éstos y otros estudios que han valorado procesos más específicos se exponen a continuación agrupados por funciones cognitivas. Previamente a esta exposición, se hará una breve introducción a cada una de estas funciones, para una mayor comprensión de sus alteraciones.

Tabla 1.1. Estudios comparativos del perfil de afectación cognitiva entre pacientes con esquizofrenia de inicio temprano y controles sanos.

Autores	Características de las muestras			Dominios cognitivos	Resultados
Kenny y cols. , 1997	N edad inicio edad evaluación	GC 17 ----- 15.12±1.27	G EIT 17 13.79±2.42 15.71±1.65	Atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, fluidez verbal, funciones ejecutivas.	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit generalizado; Alteración en 10 de 13 tareas administradas. - Dominios cognitivos con mayor afectación: atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas.
Kravariti y cols., 2003	N edad inicio edad evaluación	GC 43 ----- 24.6±11.0	G EIT 42 15.9±1.4 24.9±11.3	Memoria de trabajo, memoria, planificación y resolución de problemas, secuenciación y flexibilidad.	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit generalizado; Alteración en 16 de 19 tareas administradas. - Patrón similar EIA, tanto cualitativa como cuantitativamente. - No encuentran efectos de la duración de la enfermedad, sintomatología o dosis de medicación sobre el rendimiento.
Fitzgerald y cols., 2004	N edad inicio edad evaluación	GC 31 ----- 17.1±1.8	G EIT 52 1º episodios 19.2±3.3	Procesamiento de información, atención, habilidades visoconstructivas, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria, funciones ejecutivas.	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit generalizado: afectación de todas las áreas evaluadas, con mayor afectación en aprendizaje y memoria verbal.

Introducción

Oie y Rund, 1999	N edad inicio edad evaluación	GC 30 ----- 15.7±1.6	G EIT 19 Reciente 16.2±1.1 58% sin medicación previa	Procesamiento de información, procesamiento auditivo, atención selectiva, sostenida, aprehensión, organización espacial, memoria visual, aprendizaje y memoria verbal, abstracción y flexibilidad, psicomotricidad fina.	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit generalizado; Alteración en 8 de los 10 procesos cognitivos evaluados. - Dominios con mayor afectación: Funciones ejecutivas, atención y memoria. - Funcionamiento normal en los procesos de atención sostenida y selectiva.
Brickman y cols., 2004	N edad inicio edad evaluación	GC 17 ----- 16.88±2.39	G EIT 29 1º episodio 16.07±2.00 Sin medicación previa	Atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje, habilidades visoconstructivas, psicomotricidad fina.	<ul style="list-style-type: none"> - Dominios con mayor afectación: Funciones ejecutivas, atención y memoria. - Dominios con menor afectación: Habilidades visoconstructivas, lenguaje y psicomotricidad fina. - Mismos resultados tras control variables: CI y ESE parental. - Interacción de edad y género: mayor afectación en varones jóvenes.
White y cols., 2006	N edad inicio edad evaluación	GC 32 ----- 18.9±0.3	G EIT 49 16.5 18.1±1.2 50% sin medicación previa	Memoria verbal, no verbal y de trabajo, lenguaje, habilidades visoespaciales, velocidad de procesamiento, atención selectiva y sostenida, solución de problemas, habilidades motoras.	<ul style="list-style-type: none"> - Dominios con mayor afectación con respecto a EIA: función motora. - También afectados memoria de trabajo y lenguaje en relación con EIA, aunque la afectación se explica por la trayectoria evolutiva de estas funciones. - Déficit cognitivo global, aprox. 1 desviación típica por debajo del grupo control.

GC: Grupo control; G EIT: Grupo Esquizofrenia Inicio Temprano; EIA: Esquizofrenia Inicio Adulto; CI: Cociente Intelectual; ESE: Estatus Socio Económico. La edad se expresa en media ± desviación estandar.

Atención y procesamiento de la información

Desde las primeras descripciones de la esquizofrenia de Kraepelin (Kraepelin, 1919) y Bleuler (Bleuler, 1950), los déficit atencionales han figurado como una de las características más representativas del trastorno. De hecho, esta afectación de la atención en pacientes con esquizofrenia ha constituido el objetivo de los primeros estudios de la psicología experimental en esta patología. La extensa literatura al respecto avala la popularidad del concepto de la atención en la investigación sobre esquizofrenia. Sin embargo, la proliferación de este concepto, ha generado tal variedad en su uso, que con frecuencia, éste ha llegado a ser impreciso y variable.

El concepto de atención y procesamiento de la información

El desarrollo de la psicología cognitiva y de los enfoques sobre procesamiento de información ha conducido a un progresivo refinamiento y desglosamiento de diversos componentes del proceso de la atención, lo que en principio ofrece la posibilidad a los investigadores de identificar aquellos déficit atencionales que podrían ser específicos en la esquizofrenia.

A nivel general, la atención implica un procesamiento selectivo de estímulos, el cual ocurre con una intensidad o capacidad específicas (Kahneman, 1973; Mesulam, 1985). Mediante el empleo de paradigmas experimentales específicos, las operaciones de procesamiento de información se han desglosado de la siguiente forma: pre-procesamiento, almacenamiento sensorial, alternancia de estímulo, alerta-orientación, selección de respuesta, capacidad del canal y vigilancia (Posner y cols., 1971; Sanders, 1980). Las primeras teorías sobre la atención tendían a subrayar un procesamiento similar al mecanismo de un embudo o un filtro en base a características físicas simples (ej., localización en el espacio, color), el cual tenía lugar en las primeras fases del procesamiento (Broadbent, 1958). Más adelante, los teóricos postularon que ese “filtro” actuaba en un momento más avanzado dentro del flujo de procesamiento, esto es, tras haber identificado las características del estímulo como su forma, contenido semántico, etc. (Deutsch y cols., 1963; Norman, 1968). Sin embargo, posteriores trabajos enfatizan la idea de un reservorio de procesamiento de capacidad limitada que se sitúa de manera flexible a lo largo de las diferentes fases del procesamiento, en las que las fases más avanzadas requieren un mayor número de recursos (Kahneman, 1973). Esta concepción es congruente con la distinción que hacen algunos autores entre procesos automáticos (de gran capacidad, rápidos,

paralelos, difíciles de modificar y que tienen lugar de forma inconsciente) y procesos controlados (fruto de un esfuerzo voluntario, de capacidad limitada, seriales y susceptibles de interferencia) (Shiffrin y cols., 1977; Posner, 1978).

Otros autores como Sohlberg y Mateer (Sohlberg y cols., 1987; 1989) quienes también sostienen que la atención no puede ser considerada como un proceso unitario, proponen seis componentes diferenciados dentro de un modelo jerárquico en el que cada nivel requiere del correcto funcionamiento del anterior, incrementando a su vez en el grado de complejidad del proceso. Estos componentes son: a) *Arousal*, capacidad de estar despierto y de mantener la alerta, activación general del organismo. Implica la capacidad de seguir estímulos y órdenes, b) *Atención focal*, capacidad de enfocar la atención en un estímulo, sin valorar el tiempo de fijación, c) *Atención sostenida*, capacidad de mantener una respuesta de forma correcta durante un periodo de tiempo prolongado, d) *Atención selectiva*, capacidad de seleccionar la información relevante, inhibiendo distractores, e) *Atención alternante*, capacidad de cambiar el foco de atención entre tareas, permitiendo retomar la anterior con éxito y controlando en todo momento qué información está siendo procesada y d) *Atención dividida*, capacidad de atender a dos cosas al mismo tiempo. Es el proceso que permite distribuir los recursos atencionales a diferentes tareas, o diferentes requisitos de una misma tarea.

La atención y procesamiento de la información en la EIT

Desafortunadamente, el constructo “Atención” no ha sido clara y sistemáticamente definido de manera que satisfaga a todos los autores. Así, sus diversas definiciones incluyen una serie de procesos cognitivos que se superponen en diferentes grados, no habiendo sido posible todavía el consenso a la hora de explicar los procesos implicados. Consecuentemente, la naturaleza exacta de los déficit atencionales en la esquizofrenia está aún por determinar. Sin embargo, parece muy probable que la atención en la esquizofrenia esté afectada de forma difusa y marcada, atendiendo al número de paradigmas experimentales en los que los pacientes con esquizofrenia han mostrado déficit.

Los resultados obtenidos en el estudio de la atención en EIT, apuntan en primer lugar a que estos pacientes presentan una afectación de los procesos iniciales y más automáticos del procesamiento de la información y no distribuyen los recursos

atencionales de forma adecuada, haciéndose más evidente su bajo rendimiento cuanto mayor es la cantidad de estímulos que han de ser procesados de forma simultánea y a medida que se incrementa la presencia de distractores en las tareas (Asarnow y cols., 1994; Rund y cols., 1996). La velocidad de procesamiento de la información es más lenta en adolescentes con esquizofrenia que en la población sana de su misma edad, sus tiempos de reacción son más largos (Kravariti y cols., 2003) y su rendimiento es pobre en tareas en las que se exige atención sostenida, rastreo visual y velocidad de la coordinación visuo-motora. De esta forma, se han observado puntuaciones deficitarias en tareas como el subtest de símbolos de la Escala de Inteligencia para niños de Wechsler-Revisada (WISC-R) y el test de trazado o Trail Making Test (TMT) (Asarnow y cols., 1994; Kenny y cols., 1997; Oie y cols., 1999; Kravariti y cols., 2003; Fitzgerald y cols., 2004). El enlentecimiento en el procesamiento de la información parece así mismo influir en el rendimiento en otros test cognitivos en los que la ejecución esta determinada por el tiempo, hecho importante a la hora de interpretar resultados obtenidos en otras pruebas.

En lo que se refiere a la amplitud atencional (o span) en la EIT, Kenny et al, 1997 (Kenny y cols., 1997) observan que el 70% de su muestra de pacientes con EIT se sitúan 2 Desviaciones Estándar (DE) por debajo de la población normal cuando se pide repetir una serie de dígitos con distractores. No disponemos de datos de cuál sería el rendimiento en esta misma prueba sin distractores.

Se ha puesto de relieve la afectación de aquellos procesos atencionales que implican componentes ejecutivos como los procesos inhibitorios, que se ponen de manifiesto en la incapacidad de eliminar distractores, o en tareas de secuenciación y flexibilidad. De la misma forma que en adultos (Arango y cols., 1999; Mohamed y cols., 1999; Chan y cols., 2004), los pacientes con EIT presentan un rendimiento significativamente peor que los controles sanos en tareas destinadas a la evaluación de estos procesos, como el Test de Palabras y Colores de Stroop, el TMT B y el Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT) (Kenny y cols., 1997; Kravariti y cols., 2003).

Sin embargo, también encontramos datos incongruentes. Las alteraciones frecuentemente observadas en vigilancia, atención selectiva y distraibilidad no siempre se han detectado durante el curso temprano de la enfermedad (Oie y cols., 1999). En concreto, las pruebas en las que no se ha observado un rendimiento deteriorado son el *Continuous Performance Test* (CPT), versión de estímulos degradados y una tarea

de escucha dicótica. Un problema a la hora de interpretar estos datos es que los trabajos publicados son escasos y no disponemos de datos sobre el rendimiento en estas mismas pruebas derivados de otros trabajos, por lo que cabría la posibilidad de que estas tareas no sean sensibles a la detección de alteraciones atencionales en población adolescente. En el caso concreto del CPT, una posible explicación podría ser que la versión utilizada por este estudio no sea sensible a la presencia de déficit en dichas funciones cognitivas y en esta población (Cornblatt y cols., 1994). En este sentido se ha señalado que sólo aquella versión con mayor dificultad (debido a una carga de procesamiento cognitivo más elevada) como la versión de pares idénticos, es suficientemente sensible para detectar déficit en poblaciones de riesgo: 1) hijos de padres con esquizofrenia, que también padecen la enfermedad, evaluados antes del comienzo de la sintomatología 2) hijos, no afectados, de padres con EIT y 3) individuos (estudiantes de universidad) sin historia familiar de esquizofrenia pero con rasgos de personalidad similares a los observados en pacientes con esquizofrenia (Oie y cols., 1998). El estudio en EIT que no observa diferencias, utiliza la versión de estímulos degradados. Por lo tanto, parece necesario incluir nuevas versiones del CPT como la de pares idénticos, que ayuden a esclarecer la presencia de alteraciones en atención sostenida en la EIT. Por el momento, no encontramos resultados de diferentes trabajos que hayan utilizado la misma medida de atención sostenida y selectiva (escucha dicótica) en esta población y que por lo tanto puedan replicar los datos con los que contamos hasta el momento que señalan la ausencia de estas alteraciones.

Uno de los aspectos más interesantes de la investigación sobre el procesamiento de información y las distintas funciones atencionales en la esquizofrenia es el hecho de que, buena parte de estos déficit se han observado también en la población de riesgo. Para una revisión ver (Nuechterlein y cols., 1994; Green y cols., 1999). Dentro de esta población se incluye a los familiares de pacientes con esquizofrenia, así como la población normal con perfiles clínicos parecidos a los de los pacientes con esquizofrenia, como esquizotipia (Chen y cols., 1998). De esta forma, ciertas alteraciones atencionales podrían reflejar un factor de vulnerabilidad a la esquizofrenia (Mirsky, 1988).

Aprendizaje y memoria

Existe en la literatura un número considerable de estudios que señalan la afectación del funcionamiento mnésico en la esquizofrenia. La evaluación neuropsicológica tradicional de la memoria incluye, por lo general, medidas del recuerdo inmediato, a corto y largo plazo, de material verbal o visuo-espacial, incluyéndose con frecuencia una prueba de reconocimiento de la información a aprender. Las pruebas de recuerdo precisan que el individuo reproduzca información previamente codificada con o sin la ayuda de guías o claves (recuerdo con claves o recuerdo libre), mientras que las pruebas de reconocimiento requieren que el sujeto identifique las respuestas correctas de una lista que además contiene ítems distractores. Los aspectos principales investigados en el estudio neuropsicológico de la memoria en la esquizofrenia se refieren a la dicotomía verbal-visual, así como a la diferenciación de los tres procesos básicos de la memoria, a saber: codificación, almacenamiento y recuperación.

Desde el estudio de la EIA se ha señalado que la memoria parece ser la función cognitiva más afectada (Saykin y cols., 1991). Dos meta- análisis sobre este tema señalan que la afectación de la memoria es un fenómeno inherente a la esquizofrenia que engloba por igual los tres procesos básicos y afecta tanto a material verbal como no verbal (Heinrichs y cols., 1998; Addington, 2000). Si bien es cierto que la afectación de la memoria puede hasta cierto punto verse condicionada por la disfunción atencional, los dos trabajos previamente referidos concluyen que dicha afectación no es exclusivamente atribuible a déficit atencionales. Además, señalan que el grado de afectación está entre una y dos desviaciones estándar por debajo de un grupo control bien pareado y que dicha afectación es independiente del tiempo de evolución, medicación o gravedad de los síntomas positivos, mostrando únicamente una relación moderada con los síntomas negativos.

Los escasos estudios en EIT coinciden con lo señalado para la EIA, indicando que la afectación a nivel mnésico implica igualmente los procesos de codificación, almacenamiento y recuperación libre (Kenny y cols., 1997; Oie y cols., 1999; Kravariti y cols., 2003; Brickman y cols., 2004; Fitzgerald y cols., 2004; McClellan y cols., 2004). Además, algunos autores han señalado que el aprendizaje y la memoria parece ser también la función cognitiva más afectada en la EIT (Fitzgerald y cols., 2004; McClellan y cols., 2004). Sin embargo, existen dos estudios en los que no aparece afectación en los procesos ligados a la fase de codificación y almacenamiento, aunque sí se informa

de afectación en la fase de recuperación (Kenny y cols., 1997; Kravariti y cols., 2003). El perfil de afectación mnésica se ha observado asimismo, independientemente de la modalidad sensorial de los estímulos, esto es, tanto con información verbal como material visual (Kenny y cols., 1997; Kumra y cols., 2000). Encontramos un único estudio que ha incluido medidas de reconocimiento, en el que se señala contradictoriamente a lo expuesto previamente, que este proceso estaría afectado para el material visual pero no para el reconocimiento de información verbal (Oie y cols., 1999). Estos autores han propuesto que la falta de alteración en el reconocimiento verbal puede deberse a que el grado de dificultad de la tarea de recuerdo libre a largo plazo es mayor que la de reconocimiento, en la que se puede estar dando un posible efecto techo. Sustenta esta hipótesis el hallazgo de que cuando el grado de dificultad de la tarea de recuerdo libre y reconocimiento es similar, sí aparecen déficit en el reconocimiento verbal en población adulta (Calev, 1984).

Funcionamiento ejecutivo

Son muchos los neuropsicólogos, como Hebb, Teuber, Halstead, Hecaen, Luria, Fuster, Benton y Pribram, que han investigado y debatido el sistema cerebral frontal y las funciones neuropsicológicas a él asociadas. Estos autores coinciden en concluir que es de suma importancia para la coordinación de las demás funciones cerebrales, y que la lesión de esta parte del cerebro puede ser tan devastadora como una afectación masiva del mismo. Sin embargo, a la hora de teorizar sobre las funciones implicadas en este sistema, no parece haber un claro consenso.

El concepto de funciones ejecutivas

Luria elaboró una de las descripciones teóricas más detalladas y extensas sobre los diferentes síndromes neuroconductuales asociados con disfunciones del cerebro frontal. Señaló que problemas con la energía, motivación, iniciación de conductas, formulación de metas y programas conductuales, y la autorregulación conductual se asociaban con lesiones del tipo frontal. Su teoría sobre el funcionamiento del córtex superior atribuye un papel ejecutivo importante a los sistemas frontales del cerebro. Sus descripciones transmiten el concepto de funciones ejecutivas, aunque Luria nunca mencionó específicamente dicho término (Luria, 1973).

Otros autores como Stuss y Benson (1986) (Stuss y cols., 1986) proponen una jerarquía de funciones cerebrales en la que los sistemas del cerebro frontal se asocian con los niveles más superiores. Stuss (Stuss, 1987) hace el siguiente comentario en relación con el cerebro frontal: *“El córtex frontal humano atiende, anticipa, planea, ejecuta, supervisa, modifica y juzga todas las actividades del sistema nervioso. La mayoría de las acciones humanas, basadas en sistemas cerebrales posteriores, pueden funcionar sin la participación frontal. Sin embargo, el control de la conducta, el “Yo” que toma las decisiones y que está en la base las funciones humanas más superiores, parece depender de los lóbulos frontales”*.

Sin duda uno de los autores que más ha profundizado en el tema es Lezak quien define las funciones ejecutivas como “esas capacidades que le permiten a una persona llevar a cabo con éxito una conducta independiente, intencionada y provechosa para uno mismo” (Luria, 1973).

De acuerdo con Lezak, las funciones ejecutivas comprenden esas capacidades mentales necesarias para formular objetivos, planear cómo se pueden conseguir, y llevar a cabo eficazmente dichos planes. Son el corazón de las actividades socialmente útiles, constructivas, creativas y que nos conducen al crecimiento personal. Estando las funciones ejecutivas intactas, una persona puede sufrir muchas clases de diferentes combinaciones de déficit sensoriales, motores y cognitivos, y, aún así, mantener la dirección de su propia vida, a la vez que ser productivo. Ahora, el deterioro o la pérdida de estas funciones afecta la capacidad de la persona para mantener una vida autónoma, constructiva, provechosa para sí mismo y adaptada a su entorno social, independientemente de lo bien que pueda ver y oír, hablar y caminar.

El concepto de funciones ejecutivas que maneja Lezak tiene cuatro componentes básicos o categorías funcionales: a) *Volición*, capacidad necesaria para formular objetivos, b) *Planificación*, capacidad implicada en el proceso de elaboración de planes, c) *Acción Orientada a un Propósito*, capacidad implicada en la puesta en marcha de los planes para alcanzar objetivos y d) *Ejecución efectiva*, capacidad para llevar a cabo dichas actividades de manera efectiva, supervisando y regulando la efectividad.

Cada uno de estos componentes implica un conjunto diferenciado de conductas relacionadas con una actividad determinada. Todos son necesarios para realizar una

conducta adulta apropiada, socialmente responsable y válida para uno mismo. Para Lezak resulta muy raro que personas con la capacidad de auto-dirección o auto-regulación dañada, presenten disfunciones en tan solo uno de los aspectos de las funciones ejecutivas.

En cuanto a la etiología del deterioro de las funciones ejecutivas, Lezak apunta a que en su gran mayoría, las personas que experimentan cambios conductuales y de personalidad a consecuencia del deterioro de las funciones ejecutivas, presentan una enfermedad o lesión de las regiones prefrontales. Sin embargo, también apunta el hecho de que las funciones ejecutivas son sensibles al deterioro de otras partes del cerebro. El deterioro de las funciones ejecutivas puede estar asociado con lesiones subcorticales. La afectación de las funciones ejecutivas puede resultar de condiciones anóxicas que implican estructuras límbicas, y pueden estar entre las secuelas de la inhalación de solventes orgánicos. Pacientes con síndrome de Korsakoff, cuyas lesiones implican el núcleo talámico y otros componentes subcorticales del sistema límbico, muestran típicamente perturbaciones de la conducta ejecutiva. Muchos de estos pacientes están virtualmente inmovilizados por la apatía y la inercia. Algunos pacientes con Parkinson muestran una flexibilidad conceptual disminuida, a la vez que una iniciativa y espontaneidad deterioradas. Más aún, pacientes con afectación del hemisferio derecho que no son ni inertes ni apáticos, con frecuencia se muestran incapacitados porque sus dificultades a la hora de organizar conceptualmente todas las facetas de una actividad, e integrarlas con su propia conducta, les impide realizar sus intenciones.

Las funciones ejecutivas son funciones orientadas al proceso, lo que implica en mayor medida cómo se hacen las cosas, en lugar de simplemente qué es lo que se hace. Pueden descomponerse en cualquiera de las fases de la secuencia conductual orientada a realizar la actividad planeada o intencional. Un examen sistemático de las capacidades que componen los cuatro aspectos de la actividad ejecutiva, ayudará a identificar la fase o fases en las que se ha producido la interrupción de la conducta ejecutiva.

En resumen, la mayoría de los teóricos coinciden en conceptualizar las funciones ejecutivas como un sistema de orden superior que dirige el resto de funciones cognitivas. De esta forma, se han empleado términos como “superestructura, supramodal y metacognitivo” en un esfuerzo de describir la complejidad de estas

funciones. La dificultad que surge ante esta complejidad es que no ha habido un esfuerzo colectivo profesional para conseguir una definición de las funciones ejecutivas que sea operativa y fruto del consenso que dirija la investigación científica y clínica (Cripe, 1998; Portellano, 2005)

Las funciones ejecutivas en la EIT

Gran parte del esfuerzo en el estudio de las funciones ejecutivas en la esquizofrenia viene motivado por las similitudes conductuales entre pacientes con esquizofrenia crónica y aquellos con lesiones en el lóbulo frontal. Según Goldberg (Goldberg, 1989) y Weinberger (Weinberger, 1988), estos dos grupos de pacientes comparten características conductuales tales como una habilidad planificadora deficiente, ajuste social y autoconciencia deteriorados, falta de espontaneidad y de iniciativa, anhedonia y embotamiento afectivo.

La EIT se acompaña de alteraciones neuroconductuales y neurocognitivas como una deficiente habilidad planificadora, dificultades en el mantenimiento y flexibilidad cognitiva, falta de espontaneidad y falta de iniciativa. Estas alteraciones se han constatado en tareas como el subtest de Laberintos del WISC-R, tareas de fluidez verbal, la torre de Hanoi y el test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST) (Kenny y cols., 1997; Oie y cols., 1999; Kravariti y cols., 2003; Fitzgerald y cols., 2004). En esta última prueba, se ha observado que los pacientes con EIT tienden a realizar más perseveraciones y completar menos categorías que los controles sanos (Kenny y cols., 1997; Oie y cols., 1999; Fitzgerald y cols., 2004).

En relación al rendimiento en tareas de fluidez verbal, para las que se requiere la búsqueda activa, la EIT parece acompañarse de un déficit en la producción de respuestas atendiendo a una categoría semántica, sin haberse encontrado sin embargo diferencias en la producción de respuestas según una clave fonética (Kenny y cols., 1997; Phillips y cols., 2004).

Revisando los estudios, parece obvio concluir que existe una neuropatología prefrontal en la EIT. Sin embargo, la falta de instrumentos neuropsicológicos estandarizados que sean sensibles a la vez que específicos a las disfunciones prefrontales, limita en cierto modo esta conclusión. Por otro lado, esta afirmación se ve reforzada por las semejanzas conductuales entre pacientes con esquizofrenia crónica y pacientes con el

lóbulo frontal dañado, así como por los estudios que emplean técnicas combinadas de neuroimagen y test neuropsicológicos realizados en población adulta. La convergencia de los datos neuropsicológicos, neuroconductuales y neurofisiológicos apoyan firmemente la hipótesis de que las funciones ejecutivas, mediadas principalmente por el córtex prefrontal, suponen un déficit central en el fenómeno de la esquizofrenia.

Memoria de trabajo

La memoria de trabajo o memoria operativa es una función que con frecuencia se incluye bajo la etiqueta de atención o funcionamiento ejecutivo, ya que efectivamente se trata de una función que implica el funcionamiento combinado de estas dos. La memoria de trabajo se puede definir como la habilidad para mantener y prolongar representaciones cognitivas, incluso ante la presencia de varios niveles de distracción, para su utilización y manejo en la resolución de una tarea (Baddeley, 1992). De acuerdo a la conceptualización de memoria de trabajo de Baddeley y Hitch (Baddeley y cols., 1974), las funciones de la memoria de trabajo se pueden dividir en un componente ejecutivo central, entendido como un sistema de control atencional y dos componentes subordinados o “esclavos” del primero: uno de carácter visuo-espacial que denominan “borrador visuo-espacial” y otro encargado de mantener la información verbal y acústica usando un almacén temporal y un sistema de almacenamiento articulatorio, denominado “bucle fonológico”. Recientemente se ha añadido un nuevo componente subordinado denominado “buffer episódico” (Baddeley, 2000). Este último se trataría de un sistema donde se almacena simultáneamente la información de los otros dos componentes subordinados y de la memoria a largo plazo, para crear una representación multimodal y temporal. Los tres subsistemas, junto con el componente ejecutivo central, son responsables de la memoria inmediata, repetición activa, transferencia a sistemas de almacenamiento permanente, distribución de los recursos atencionales y manipulación de representaciones cognitivas más complejas para guiar la conducta. Algunas de las expresiones que se han utilizado metafóricamente para referirse a esta función son “la pizarra de la mente” (Baddeley, 1992) o “memoria en línea” (Goldman-Rakic, 1987). Las pruebas de dígitos inversos y Letras y números de la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos, son tareas típicas de memoria de trabajo, en las que se le pide al sujeto que recuerde la serie que se la ha dado mientras la ordena atendiendo a las instrucciones del examinador (Gold y cols., 1997).

Las alteraciones de memoria de trabajo se han constatado en la EIT, tanto para material verbal (Kenny y cols., 1997) como espacial (Kravariti y cols., 2003). Sin embargo, y a pesar de obtener puntuaciones más bajas que el grupo control, existe un estudio que no ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre 52 pacientes con un primer episodios de EIT y 31 adolescentes sanos (Fitzgerald y cols., 2004).

Es importante señalar además que, las alteraciones en la memoria de trabajo se han descrito también en personas con rasgos de personalidad esquizotípica y en población de riesgo para desarrollar psicosis (Park y cols., 1992; Spitzer, 1993; Gold y cols., 1997). De hecho, se ha sugerido que algunos de los síntomas propios de la esquizofrenia son provocados por alteraciones funcionales en áreas frontales y regiones temporomediales y diencefálicas. Son precisamente estas áreas las que se han propuesto como bases neuroanatómicas de la memoria de trabajo (Weinberger y cols., 1986; Goldman-Rakic, 1994; Frith y cols., 1996).

En resumen, la EIT cursa con un patrón de afectación cognitiva en el que se ven afectados principalmente los dominios de atención y procesamiento de la información, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria y funciones ejecutivas. Sin embargo, no siempre se han detectado alteraciones significativas durante el comienzo de la enfermedad en procesos atencionales, memoria de trabajo y reconocimiento verbal.

1.2.2.2 Comparación del patrón de afectación cognitiva entre la esquizofrenia de inicio temprano y adulto

Un aspecto importante para la propia definición de la EIT como entidad clínica, es determinar si se trata o no de la misma entidad fisiopatológica que la EIA. El debate sobre la posible continuidad entre ambas poblaciones está abierto, y el primer paso dado desde el ámbito de la neuropsicología para tratar de esclarecer esta cuestión, ha sido el de contrastar el patrón de afectación cognitiva de ambas. Si se tratara de la misma entidad fisiopatológica, sería esperable que los pacientes con EIT y EIA no difirieran en el perfil y grado de afectación cognitiva.

Los resultados revisados en la sección anterior ponen de relieve que al igual que en la EIA, en la EIT se ha constatado la presencia de alteraciones en atención y procesamiento de la información, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria y funcionamiento ejecutivo. Parece por lo tanto que el perfil cualitativo de las

alteraciones cognitivas es común a ambas poblaciones, lo que apoyaría la visión de la EIT y la EIA como una misma entidad fisiopatológica. Sin embargo, la EIT ha tendido a considerarse como una forma más grave de esquizofrenia. Esto es así debido a que en la EIT se ha constatado una mayor gravedad de alteraciones premórbidas, un peor curso clínico con peor respuesta al tratamiento, un pronóstico más sombrío unido a un mayor deterioro funcional y alteraciones cerebrales más evidentes que las encontradas en la EIA. Siguiendo esta línea, la EIT cursaría además con una mayor afectación cognitiva.

Encontramos en la literatura estudios que refieren una correlación inversa entre la edad de inicio de la esquizofrenia y el grado de afectación cognitiva; es decir, cuanto más temprano es el comienzo de la enfermedad, mayor será el déficit cognitivo (Morice y cols., 1983; Hoff y cols., 1996; Basso y cols., 1997). Una conclusión similar se deriva de estudios en los que se compara el rendimiento cognitivo de pacientes crónicos de ambas poblaciones, resultando en que el grupo de pacientes con EIA obtiene un rendimiento por debajo de la población sana, pero en menor medida que el del grupo de EIT (Hoff y cols., 1996).

Sin embargo, no siempre se ha encontrado la esperada correlación inversa entre la edad de inicio y el grado de déficit cognitivo (Heaton y cols., 1994; Bombín, 2004) o no se ha observado en todas las áreas (White y cols., 2006). No hay evidencias de que en las fases tempranas de la EIT, el rendimiento cognitivo de los pacientes sea más deficitario que el de los pacientes con EIA en esta misma fase de la enfermedad, por lo que cabría esperar que se diese un deterioro progresivo más acusado en la EIT para que su déficit cognitivo fuese más pronunciado. Por un lado, no parece que haya ningún efecto de la duración de la enfermedad sobre el rendimiento cognitivo (Kravariti y cols., 2003). Por otro lado, los estudios que comparan sujetos con EIT con homólogos sanos cifran el grado de deterioro entre 1 y 2 Desviaciones Estándar (DE) por debajo de la media (Kenny y cols., 1997; Oie y cols., 1998; Rund, 1998; Kravariti y cols., 2003; Brickman y cols., 2004), cifra que coincide con las encontradas en comparaciones de pacientes con EIA y sujetos controles sanos pareados (Heaton y cols., 1994; Goldberg, 1995; Bombín, 2004).

En resumen, los resultados obtenidos hasta el momento indican que el patrón cualitativo de alteraciones cognitivas en la EIT coincide con el descrito en EIA. Sin

embargo, aún no se ha podido demostrar de forma contrastada que el grado de las alteraciones sea significativamente más marcado en la EIT.

1.2.2.3. Déficit específicos entre la esquizofrenia y otras psicosis de inicio temprano

Algunas alteraciones cognitivas se consideran como un marcador biológico de rasgo para la esquizofrenia y por tanto tienden a considerarse como marcadores endofenotípicos (Braff, 1993; Nopoulos y cols., 1994). De ser así, la definición de un perfil específico de afectación cognitiva propio de la esquizofrenia, permitiría identificar un grupo de pacientes de alto riesgo que se podrían beneficiar de medidas preventivas. Desafortunadamente, si la esquizofrenia puede diferenciarse de otros trastornos psicóticos en función de su perfil cognitivo es una cuestión que aún no ha quedado resuelta, debido fundamentalmente a la carestía de trabajos que han abordado preferentemente este aspecto. En la Tabla 1.2 se presentan aquellos estudios que de forma directa han comparado el perfil de afectación cognitiva en la EIT con el perfil de otras PIT.

La evaluación neuropsicológica de pacientes con EIT y pacientes con psicosis afectivas nos ofrece resultados contradictorios. Por un lado, parece que no hay un rendimiento cognitivo diferenciado, de lo que se deriva que las alteraciones cognitivas no tienen poder para discriminar a ambos grupos, a pesar de que el déficit cognitivo global es más marcado en los pacientes con EIT (McClellan y cols., 2004). Sin embargo, el estudio de Fitzgerald y col. (Fitzgerald y cols., 2004) sugiere que la EIT se acompaña de una afectación mnésica más severa que la de las psicosis afectivas. Además de defender, por lo tanto, una afectación diferencial entre EIT y psicosis afectivas, coincide en señalar con el estudio anterior que la EIT presenta en términos generales una afectación más marcada, siendo más las áreas en la EIT que en las psicosis afectivas, que presentan un rendimiento significativamente más bajo que el de la población normal. Un tercer grupo incluido en este estudio, el de psicosis tóxicas, no se diferenció en ninguna de las áreas evaluadas de la EIT, y su grado de afectación se situó entre los dos grupos anteriores. Con respecto a la existencia de una afectación mnésica más pronunciada en el grupo de pacientes con esquizofrenia, en un estudio longitudinal previo llevado a cabo por nuestro grupo (Mayoral y cols., 2008) se observa que aunque en la visita basal no aparecen diferencias significativas entre los grupos de esquizofrenia y otras psicosis (que incluye, entre otras, psicosis afectivas), tras dos años de seguimiento el dominio aprendizaje y memoria presenta

mejores puntuaciones en el grupo de otras psicosis. Sin embargo, esta diferencia desaparece cuando se controla el efecto de la mejoría sintomatológica.

Tabla 1.2. Estudios comparativos del perfil de afectación cognitiva entre pacientes con esquizofrenia de inicio temprano y pacientes con otras psicosis de inicio temprano

Autores	Características de las muestras				Dominios cognitivos	Resultados
Kumra y cols., 2000	N edad inicio edad evaluación	G EIT 17 10.7±1.6 14.4±1.8	G PNE 21 8.0±2.3 12.0±2.8		Procesamiento de información, atención, abstracción y flexibilidad, organización espacial, aprendizaje y memoria.	- Perfil similar en ambos grupos (EIT y PNE). - Todos los pacientes obtienen puntuaciones entre 1 y 2 DE por debajo de la media. - Sólo el 8% de pacientes (1EIT y 2PNE) puntúan sobre – 1DE en los 6 dominios cognitivos. - EIT mayor afectación de aprendizaje verbal y más preservada la ejecución en velocidad de procesamiento y atención frente a PNE.
McClellan y cols., 2004	N edad inicio edad evaluación	G EIT 27 13.6±2.6 14.8±2.2	G BP 22 14.1±1.7 15.3±1.6	G PNE 20 12.2±3.6 14.7±2.7	Procesamiento de información, habilidades visomotoras, atención, memoria y funcionamiento ejecutivo.	- El patrón cognitivo no predice el diagnóstico. - Déficit generalizado más acusado en el grupo de EIT. - Mejores puntuaciones en todos los grupos en pruebas con feedback inmediato. - Peores puntuaciones en todos los grupos en pruebas de recuerdo demorado.

Fitzgerald y cols., 2004	N edad inicio edad evaluación	G EIT 52 1º episodios 19.2±3.3	G PA 18 1º episodios 17.8±2.9	G PIT 13 1º episodios 20.5±2.5	Procesamiento de información, atención, habilidades visoconstructivas, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria, funciones ejecutivas.	<ul style="list-style-type: none"> - La gravedad de las alteraciones de memoria verbal diferencian los grupos de EIT y psicosis afectivas. - A pesar de que las alteraciones son similares en los tres grupos, la EIT obtiene las peores puntuaciones.
Fagerlund y cols., 2006	N edad inicio edad evaluación	G EIT 18 1º episodios 15.2	G PNOA 21 1º episodios 15.2		Inteligencia, atención, funciones ejecutivas, memoria verbal, tiempo de reacción.	<ul style="list-style-type: none"> -Ambos grupos muestran un perfil y nivel de afectación similar en medidas de atención, funciones ejecutivas, tiempo de reacción y memoria. - El grupo de EIT presenta un perfil en el WISC-III que sugiere un déficit de inteligencia más global que el grupo de PNOA. -En comparación con la esquizofrenia en adultos, el tiempo de reacción parece estar conservado en el grupo de EIT.

Mayoral y cols., 2008	N edad inicio edad evaluación	G PNE 8 1º episodios 15.25	GOP 16 1º episodios 15.93	Atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria, funciones ejecutivas.	-No diferencias significativas entre EIT y otras psicosis en la evaluación basal. -Tras dos años de seguimiento, no hay diferencias entre los dos grupos a excepción de las obtenidas en aprendizaje y memoria donde el grupo de otras psicosis obtiene un rendimiento significativamente mejor. -Cuando se controla el efecto de la sintomatología, estas diferencias entre los grupos desaparecen.
-----------------------	--	--	---	--	--

G EIT: Grupo Esquizofrenia Inicio Temprano; G PNE: Grupo Psicosis No Especificada; G BP : Grupo Trastorno Bipolar; G PA : Grupo Psicosis Afectivas; G PIT : Grupo Psicosis Inducida por Tóxicos; G PNOA: Grupo Psicosis No Orgánicas ni afectivas; GOP: Grupo Otras Psicosis DE; Desviación Estándar. La edad se expresa en media \pm desviación estándar.

Las comparaciones del perfil de afectación cognitiva entre pacientes con EIT y pacientes con PNE en pruebas que evaluaban atención, aprendizaje y memoria, funciones ejecutivas, funcionamiento cognitivo global y habilidades visoperceptivas, han ofrecido patrones de afectación cualitativamente similares (Kumra y cols., 2000; McClellan y cols., 2004). Sin embargo, parece que el grupo de EIT tiene una alteración más acusada en aprendizaje y memoria verbal y una ejecución más preservada en tareas de velocidad de procesamiento y atención (Kumra y cols., 2000). Así pues, el perfil cognitivo de la EIT es relativamente semejante al de la PNE, lo que puede atender a dos explicaciones alternativas. En primer lugar, a la inespecificidad de la afectación cognitiva, lo que cuestionaría su valor como marcador endofenotípico de la esquizofrenia, aunque no necesariamente de la psicosis. En segundo lugar, es posible que al menos algunos casos de PNE representen una variable fenotípica de la EIT. De hecho, se podría estar dando un error tipo I, dado que en el grupo de PNE se estarían incluyendo pacientes que con el tiempo pasarían a formar parte del grupo de pacientes con EIT. Esta posición se apoya en datos que ponen de relieve similitudes entre ambos trastornos en cuanto a funcionamiento premórbido, medidas psicofisiológicas, antecedentes familiares, alteraciones citogenéticas, y anomalías en la anatomía cerebral. Por último, cuando se comparan adolescentes con esquizofrenia frente a otras psicosis no orgánicas ni afectivas, parece que las medidas de atención, funciones ejecutivas, tiempo de reacción y memoria son similares aunque por el contrario, cuando se evalúa el CI a través del WISC-III, los perfiles obtenidos sugieren que los pacientes con esquizofrenia de inicio temprano presentan déficit más globales en comparación con los de otras psicosis (Fagerlund y cols., 2006).

La viabilidad del perfil de afectación cognitiva como endofenotipo de la esquizofrenia es un concepto que viene apoyado por los estudios que han detectado alteraciones cognitivas en familiares sanos de pacientes con esquizofrenia; un patrón similar de alteraciones cognitivas en atención, memoria, abstracción y funcionamiento ejecutivo se ha observado en hermanos sanos y descendencia de pacientes adultos con esquizofrenia (Asarnow y cols., 1977; Cannon y cols., 1994; Barrantes-Vidal y cols., 2007; Horan y cols., 2008). Estas alteraciones han sido también observadas en padres y hermanos sanos de pacientes con EIT (Gochman y cols., 2004), lo que viene a apoyar una continuidad entre la EIT y la EIA y la existencia de un factor genético asociado a la enfermedad. Sin embargo, aún no se ha delimitado un patrón específico de alteraciones cognitivas de la EIT frente a otras psicosis; más bien parece tratarse de un patrón inespecífico para los distintos trastornos psicóticos. Esta posición vendría

justificada por resultados de estudios que han señalado que la esquizofrenia y trastorno bipolar comparten una vulnerabilidad genética y patrones sindrómicos similares (Crow, 1995; Maziade y cols., 1996; Cardno y cols., 2002; Hill y cols., 2008). Por otro lado, estudios en población adulta parecen indicar que el grado de afectación global sería más marcado en la esquizofrenia, lo que a su vez sería consistente con el peor rendimiento funcional que generalmente se le ha asociado a la esquizofrenia (Goldberg y cols., 1993).

1.2.3 Evolución del deterioro cognitivo asociado al curso de la enfermedad

Uno de los puntos de debate sobre el deterioro cognitivo inherente a la esquizofrenia es la evolución del mismo a lo largo del curso de la enfermedad. Tradicionalmente, se han propuesto dos hipótesis fisiopatológicas generales sobre su origen; la hipótesis de la neurodegeneración y la hipótesis de neurodesarrollo. Como se ha expuesto más extensamente en el apartado 1.1.9., la primera apunta a que los déficit observados en la esquizofrenia, y entre ellos los cognitivos tienen un deterioro progresivo similar al de una demencia aunque con un curso más insidioso. La segunda postula que el deterioro cognitivo permanece estable a lo largo del desarrollo de la enfermedad, sin más variaciones que las atribuibles al propio envejecimiento normal.

A continuación se van a repasar algunos de los estudios más relevantes que han abordado la cuestión de la evolución de los déficit cognitivos en la EIT, mediante estudios transversales o longitudinales. A parte de las implicaciones teóricas, que afectan directamente a las hipótesis de neurodegeneración y neurodesarrollo, la resolución de esta cuestión resulta fundamental a la hora de considerar y valorar la utilidad y eficacia de los programas de rehabilitación cognitiva en esquizofrenia, así como de los programas orientados a la adaptación social y académica, aspectos estrechamente ligados al funcionamiento cognitivo.

El análisis de la evolución de los déficit cognitivos en la EIT ha sido escasamente abordado, y cuando lo ha sido, los resultados apuntan hacia un déficit estático. Algunos estudios que han correlacionado transversalmente el grado de deterioro y los años de evolución, no han mostrado asociación entre ambas variables (Kravariti y cols., 2003), aunque en otros estudios sí la encuentran (Hoff y cols., 1996; Morice y cols., 1983). No obstante, los estudios longitudinales son metodológicamente más apropiados para determinar la evolución de los déficit cognitivos. Actualmente,

contamos únicamente con los resultados de tres estudios de estas características. El primero de ellos se realiza con una muestra de pacientes jóvenes, pero no únicamente adolescentes (edad media = 24.00 ± 4.73). En este trabajo, Gold y col. (Gold y cols., 1999) evaluaron mediante una completa batería neuropsicológica (que incluía medidas de psicomotricidad fina, velocidad de procesamiento, organización espacial, atención, aprendizaje y memoria, fluidez verbal y funcionamiento ejecutivo), a pacientes con EIT en la fase temprana de la enfermedad, incluyendo en ocasiones el primer episodio. Tras un periodo de 5 años, se perdió un 4% de la muestra inicial, completando el seguimiento 65 pacientes. De estos, se confirmó el diagnóstico de esquizofrenia en 54 pacientes. De todas las medidas cognitivas obtenidas en este seguimiento a 5 años, únicamente observaron un deterioro progresivo en la psicomotricidad fina. De hecho, la ejecución en pruebas de atención, memoria, funcionamiento ejecutivo, CI total y CI manipulativo sugirió que se había producido una mejora de estas habilidades a lo largo del tiempo. Los autores atribuyen la mejora en ciertas medidas globales a una reducción de la sintomatología negativa, que de hecho explicó el 8% de la varianza del incremento en CI total.

En segundo lugar, hallamos dos estudios que además de ser longitudinales, se realizan con primeros episodios psicóticos. En el primero de ellos, Wozniak y col. (Wozniak, 2003) realizan un seguimiento de un año a nueve adolescentes (entre 12 y 17 años) diagnosticados de Trastornos del espectro de la esquizofrenia, trastorno bipolar con síntomas psicóticos o psicosis no especificada. Sólo seis de los nueve paciente iniciales completaron el seguimiento. En la evaluación basal, los pacientes mostraron déficit en velocidad de procesamiento, función ejecutiva y memoria verbal, estando menos afectada la memoria de trabajo. A lo largo del seguimiento, los coeficientes de estabilidad se encontraban en un rango de entre 0.6 y 0.9 en la mayoría de las medidas cognitivas siendo estos valores mucho mayores que los mostrados por la sintomatología positiva ($r = 0,55$) o la negativa ($r = 0,68$).

Por otra parte, en un estudio previo de nuestro grupo (Mayoral y cols., 2008) se evaluó una muestra de 24 adolescentes con primer episodio psicótico y 29 controles sanos a los que realizaron un seguimiento de dos años. En este estudio los pacientes con PIT mostraron un peor rendimiento que los controles en todas las funciones cognitivas evaluadas (atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria y funciones ejecutivas) tanto en la evaluación basal como tras dos años de seguimiento. Cuando se evaluaron los cambios en el funcionamiento cognitivo a lo largo del tiempo,

los controles mostraron una mejoría en el rendimiento de casi todos los dominios cognitivos. Por el contrario, los pacientes mostraron estabilidad en el rendimiento cognitivo, pues la mejoría hallada en los primeros análisis, desaparecía tras controlar el efecto de los cambios en la sintomatología a lo largo del tiempo.

Los estudios en primeros episodios de EIT son muy limitados y cuando se trata de seguimientos longitudinales, sólo hemos sido capaces de encontrar los anteriormente descritos. Uno de los motivos por los que estos estudios son tan escasos es el problema añadido de realizar un diagnóstico de esquizofrenia durante las primeras etapas de la enfermedad en niños y adolescentes. No cabe duda de que el diagnóstico de esquizofrenia es particularmente incierto en esta población en la que con frecuencia se produce un solapamiento de la sintomatología propia de la esquizofrenia con la de otras entidades psicóticas e incluso con la de otros trastornos del desarrollo. Por lo tanto, los pacientes con un primer episodio habrán de ser evaluados longitudinalmente durante varios meses para poder confirmar el diagnóstico inicial (Reimherr y cols., 2004).

Sin embargo, la principal ventaja de los estudios longitudinales con primeros episodios psicóticos es que pueden ayudar a esclarecer la duda acerca de la estabilidad de los déficit, pues aunque la evaluación neuropsicológica en primeros episodios de EIT ha replicado por lo general las alteraciones encontradas en pacientes crónicos con EIT, sigue existiendo bastante controversia (Oie y cols., 1999; 1999). Si en dichos estudios con primeros episodios psicóticos se confirma la presencia de alteraciones cognitivas al inicio de la enfermedad, la hipótesis de la estabilidad se ve reforzada. Entre las pocas limitaciones de los estudios longitudinales se encuentra la posibilidad de que se produzcan mejorías en el rendimiento cognitivo debidas a los efectos de la práctica. Por eso es necesario contar con un grupo de controles sanos que nos permita controlar dicha variable de confusión (Goldberg y cols., 2007).

1.2.4 Factores de varianza en el funcionamiento cognitivo

Es importante considerar que, al igual que en población adulta, es posible que existan una serie de factores que introduzcan un grado de variabilidad en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con EIT. Los factores que parecen influir de forma más significativa en el rendimiento cognitivo son la sintomatología y la exposición a antipsicóticos.

1.2.4.1 Sintomatología

La distinción entre síntomas positivos y negativos ha sido de gran utilidad para el estudio de aspectos conductuales y psicopatológicos de la esquizofrenia. La sintomatología negativa se ha asociado con una pobre respuesta a la medicación y la necesidad de un tratamiento a más largo plazo (Breier y cols., 1991; Goldman y cols., 1993; Arango y cols., 2004). La búsqueda de una asociación entre la gravedad de los síntomas negativos y diferentes aspectos del funcionamiento neuropsicológico en población adulta, ha llevado a la conclusión de que los síntomas negativos están mayormente asociados con una hipofunción frontal y parietal y mayores alteraciones cognitivas y estructurales (Liddle, 1987; Liddle y cols., 1991; Wolkin y cols., 1992). Otros estudios han informado de una asociación entre la gravedad de los síntomas negativos y un rendimiento empobrecido en pruebas de habilidades atencionales, visuo-espaciales y visuo-motoras (Green y cols., 1985; 1986; Nuechterlein y cols., 1986; Walker y cols., 1988). Aunque algunos autores aún defienden que la presencia de síntomas negativos connota déficit neuropsicológicos específicos, la mayoría de los investigaciones sugieren una relación entre los síntomas negativos y una disfunción neuropsicológica generalizada (Andreasen, 1990; Addington y cols., 1991).

Sin embargo, esta asociación entre síntomas negativos y peor rendimiento cognitivo no siempre se ha podido demostrar (Lindenmayer y cols., 1994; Golberg, 1995). La inconsistencia en la replicación de hallazgos que asocian síntomas negativos con deterioro cognitivo se puede deber a la inclusión bajo una misma etiqueta de esquizofrenia a persona con diferentes patologías, y por tanto con diferentes procesos patofisiológicos. Este es el enfoque que defienden Carpenter y col. (Carpenter y cols., 1988) que sugieren un enfoque categórico que distingue entre síntomas negativos secundarios y transitorios, y aquellos síntomas negativos primarios y permanentes, los que englobarían el subtipo de síntomas denominado como el “síndrome deficitario”. Se ha demostrado que los pacientes con síndrome deficitario muestran una afectación neuropsicológica más grave en relación con pacientes con síntomas negativos menos permanentes (Wagman y cols., 1987; Buchanan y cols., 1990; 1994).

Al contrario que los síntomas negativos, los síntomas positivos no se asocian generalmente con una disfunción cognitiva global en estudios en población adulta (Addington y cols., 1991; Perlick y cols., 1992; Goldman y cols., 1993). Los síntomas positivos han sido, a su vez, subdivididos en dos categorías: alucinaciones/delirios y trastornos del pensamiento o desorganización conceptual (Bilder y cols., 1985; Liddle y

cols., 1991). La presencia de alucinaciones y delirios parece no estar significativamente relacionada con el rendimiento cognitivo, por ejemplo: (Bilder y cols., 1985; Liddle y cols., 1991). Por otro lado, la desorganización conceptual se ha relacionado con un mayor deterioro en el funcionamiento atencional y ejecutivo (Walker y cols., 1986; Harvey y cols., 1989; Arango y cols., 2000).

En el caso concreto de la EIT, los datos son más escasos. Pero al igual que en adultos, la sintomatología negativa es la que se ha relacionado en mayor medida con el rendimiento en medidas de cognición. En este sentido, se ha señalado que la mejoría en la sintomatología negativa se correlaciona con un incremento en las puntuaciones obtenidas en CI verbal y total (Gold y cols., 1999). También se ha observado una asociación entre mayor gravedad de la sintomatología negativa y un rendimiento más empobrecido en ámbitos más específicos de cognición como la atención (Brickman y cols., 2004) y el aprendizaje y memoria (Fitzgerald y cols., 2004). Estos resultados parecen indicar que es la dimensión negativa la que se asocia con un peor rendimiento cognitivo a largo plazo. Sin embargo hay autores que tras no encontrar una relación entre funcionamiento cognitivo y sintomatología, concluyen que la gravedad de la sintomatología no puede predecir el deterioro cognitivo (Banaschewski y cols., 2000). Aún se precisan más datos que ayuden a esclarecer si diferentes patrones de afectación cognitiva se asocian con perfiles específicos de sintomatología psicótica.

1.2.4.2 Efectos de la medicación

La medicación antipsicótica es el principal tratamiento de la esquizofrenia, siendo fundamentalmente eficaz en la reducción de los síntomas positivos, como los delirios, alucinaciones y trastornos del pensamiento así como en la prevención de recaídas. Los fármacos antipsicóticos bloquean los receptores dopaminérgicos produciendo efectos secundarios en forma de síntomas extrapiramidales (acatisia, parkinsonismo, etc). Para contrarrestar los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos, estos se combinan en ocasiones con el empleo de medicación anticolinérgica. Debido a que la medicación antipsicótica y anticolinérgica tienen un impacto potencial sobre la cognición, algunos estudios han evaluado específicamente los efectos de estas medicaciones, sobre todo en población adulta.

Varios estudios sobre la eficacia y tolerancia de los antipsicóticos en niños y adolescentes, han puesto de manifiesto la similar eficacia de los antipsicóticos de segunda generación (ASG) frente a los antipsicóticos de primera generación (APG) en la reducción de la psicopatología, siendo menor el número e intensidad de los efectos secundarios extrapiramidales en el caso de los ASG (Toren y cols., 1998; 2004; Arango y cols., 2004), aunque en los últimos años, estos dos supuestos se están revisando como comentamos en el apartado de Tratamiento. En relación al posible efecto diferencial de ambos agentes sobre la cognición, la investigación es muy limitada. Tan sólo conocemos un artículo que valora el efecto del tratamiento con APG sobre el funcionamiento cognitivo en pacientes con EIT. En dicho estudio se evaluó el rendimiento de 11 pacientes con EIT en el *Continuous Performance Tests* (CPT) previamente al inicio de tratamiento antipsicótico y tras una media de 35 días de tratamiento con tioradicina (n=5) o tiotixina (n=6). Los resultados obtenidos descartaron que se produjese una mejora en el funcionamiento atencional tras la instauración del tratamiento antipsicótico. Más aún, observaron un empeoramiento en el funcionamiento atencional de aquellos pacientes que presentaron sedación asociada al tratamiento antipsicótico (Erickson y cols., 1984).

La búsqueda bibliográfica de estudios que evalúen el efecto del tratamiento con ASG sobre el funcionamiento cognitivo en pacientes con EIT, bien en la forma de ensayo abierto o ensayo clínico, ha sido infructuosa y sólo conocemos un estudio de nuestro grupo, en el que se mide la eficacia de dos antipsicóticos (Olanzapina vs. Quetiapina) en una muestra de 50 adolescentes con PIT tras seis meses de tratamiento (Robles y cols., 2009). Los resultados son bastante desesperanzadores pues no se experimenta mejoría en ninguna de las áreas evaluadas (atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria y funciones ejecutivas) con ninguno de los dos antipsicóticos, no observándose tampoco diferencias entre ellos. Según los autores, esta falta de mejoría cognitiva no puede ser atribuida a bajas dosis de los medicamentos ni a la falta de eficacia en la reducción de la sintomatología. Sin embargo, otros factores como el pequeño tamaño de los grupos o la heterogeneidad de los diagnósticos podrían explicar la ausencia de resultados positivos.

Por lo tanto, y debido a la escasez de datos al respecto, de momento no se puede establecer con claridad: a) qué tipo de antipsicóticos (APG frente a ASG) tienen un efecto más beneficioso (o menos perjudicial) sobre el funcionamiento cognitivo en

pacientes con EIT; y b) el efecto de los ASG sobre el funcionamiento cognitivo en EIT. Sin embargo, y en contra de los datos de nuestro grupo, existen algunas razones que sugieren que los ASG tienen un efecto positivo sobre el rendimiento cognitivo en la EIT, y que dicho efecto se produce en mayor medida que con el empleo de APG.

En primer lugar, los resultados obtenidos con EIA indican que el empleo de ASG tiene un efecto facilitador del rendimiento cognitivo, y que éste se produce en mayor medida que con APG, cuyo efecto beneficiador se circunscribe, de forma discreta, a medidas atencionales (Spohn y cols., 1989; Cassens y cols., 1990; King, 1990; Medalia y cols., 1998). El tratamiento con APG se asocia además, a un deterioro de las habilidades motoras en la fase aguda del tratamiento (aproximadamente en las primeras cuatro a ocho semanas de tratamiento), con un impacto mínimo sobre otras funciones cognitivas. Por el contrario, algunos trabajos acerca del efecto de los ASG sobre el funcionamiento cognitivo (Purdon, 1999; Purdon y cols., 2000; Harvey y cols., 2001; Keefe y cols., 2006) concluyen que los nuevos antipsicóticos parecen mejorar ligeramente el funcionamiento cognitivo, aunque cada principio activo parece actuar de forma específica sobre unas funciones y no otras (Goldberg y cols., 1994; Meltzer y cols., 1999; Purdon, 1999; Houthoofd y cols., 2008). El meta-análisis de Harvey y Keefe (Harvey y cols., 2001) cifra el incremento del rendimiento cognitivo con el uso de los ASG entre 0,13 y 0,43 desviaciones estándar sobre el inicio del tratamiento o del estudio, aunque no queda claro si dicha mejoría es directamente causada por el efecto de la medicación o se debe a la mejoría de otros aspectos de la enfermedad. De hecho, y a pesar de estos esperanzadores datos en EIA, un reciente trabajo de Goldberg y cols. (Goldberg y cols., 2007) pone de manifiesto que la mejoría experimentada por un grupo de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, tras seis semanas de tratamiento con dos ASG, parece debida en su mayoría al efecto del aprendizaje. Su estudio es el único hasta la fecha que incluye un grupo de sujetos sanos para controlar los efectos debidos a la práctica, provocados por aspectos como la familiarización con la situación de evaluación, las demandas requeridas y las instrucciones o por mero aprendizaje procedimental. Las dos únicas áreas en las que la mejoría parecía superar el efecto de la práctica eran la memoria episódica visual y la atención y velocidad de procesamiento. Estos resultados son consistentes con los de un reciente meta-análisis acerca de los efectos de los ASG sobre la cognición en el que se concluye que el rendimiento en los test de aprendizaje o velocidad de

procesamiento son los que presentaban mayor tamaño del efecto (Woodward y cols., 2005) .

En segundo lugar, los ASG generan un perfil diferente, y en algunos casos menor, de efectos secundarios que los APC en pacientes con EIT (Toren y cols., 1998; 2004). Dichos efectos no deseados incluyen, entre otros, sedación, disforia y síntomas extrapiramidales, cuya presencia puede interferir con un óptimo rendimiento cognitivo.

Así mismo, al producir los ASG menos síntomas extrapiramidales, se reduce el empleo combinado de agentes anticolinérgicos, cuyo detrimento sobre el funcionamiento cognitivo se ha detectado incluso a dosis bajas en pruebas de recuerdo libre, aunque no se ha descrito ninguna asociación con pruebas de reconocimiento (Tune y cols., 1982; Calev, 1984; Perlick y cols., 1986).

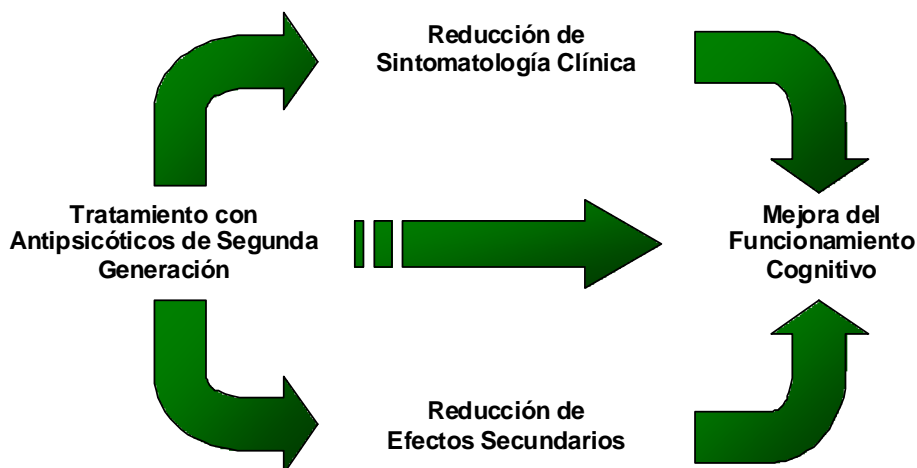
Finalmente, aunque la afectación cognitiva es una característica de rasgo de la esquizofrenia, fluctuaciones en medidas psicopatológicas, especialmente en desorganización y síntomas negativos, se asocian a discretos cambios en el funcionamiento cognitivo (Hagger y cols., 1993; Buchanan y cols., 1994; Galletly y cols., 1997). Oscilaciones paralelas se producen en la forma de una mayor afectación cognitiva asociada a una mayor gravedad de medidas de psicopatología. Así pues, el tratamiento farmacológico que consiga una mayor eficacia en la reducción de síntomas clínicos, conseguirá a su vez un mayor beneficio sobre el rendimiento cognitivo.

En resumen, parece que los ASG pueden introducir variabilidad sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes con EIT. Sin embargo, aún queda por dilucidar si esa variabilidad se debe solamente a los efectos de la práctica o, en caso de que sea una mejoría franca, qué mecanismo(s) posibilita(n) dicha eficacia. Son varios los mecanismos propuestos por los que los ASG pueden, de forma alternativa o conjunta, provocar un incremento en el rendimiento cognitivo. Estos mecanismos se han representado gráficamente en la Figura 1.1. Es posible que dicha mejora vaya asociada a una mejora psicopatológica, por lo que los antipsicóticos, más que actuar de forma directa sobre el funcionamiento cognitivo, actuarían de forma indirecta sobre el mismo, al reducir la presencia o gravedad de los síntomas clínicos que a su vez dificultan el óptimo rendimiento cognitivo. Un mecanismo alternativo es que la mejora observada sea secundaria a una reducción de los efectos secundarios del antipsicótico, motivada por el cambio de un antipsicótico a otro. Este particular tiene

más probabilidad de ocurrir cuando el cambio de tratamiento sea de un APC a un ASG. La tercera alternativa, poco probable vistos los estudios en población sana y con animales, es que los antipsicóticos produzcan de forma directa una mejora en el funcionamiento cognitivo *per se*.

En cualquier caso, y como medida para homogeneizar y mejorar los diseños de los ensayos clínicos en cognición, es importante tener en cuenta el consenso propuesto por los integrantes del grupo MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*), que entre otras cosas proponen incluir sólo pacientes con esquizofrenia (muchos de los ensayos realizados hasta este momento incluyen también otros diagnósticos como trastorno bipolar o esquizoafectivo), tomar ciertas medidas para aislar los potenciales cambios en cognición de los cambios en otros síntomas, incluir pacientes que sólo estén tomando un antipsicótico, controlar los efectos de la práctica y tomar como variable de cambios medidas de funcionamiento en la comunidad (Buchanan y cols., 2005).

Figura 1.1: Alternativas teóricas sobre mecanismos potenciales por los que los antipsicóticos de segunda generación pueden incrementar el rendimiento cognitivo.



1.3 SIGNOS NEUROLÓGICOS MENORES

1.3.1 Definición, presencia e importancia en las psicosis

A lo largo de las últimas décadas se ha producido un incremento en el número de estudios de neuroanatomía, neuroimagen, neurofisiología y neuropsicología en busca de posibles correlatos estructurales, funcionales y cognitivos del daño cerebral subyacente a la enfermedad, que pudieran ayudar a esclarecer la etiofisiopatología de la psicosis.

Una forma fácil, directa y barata de explorar la disfunción cerebral en esquizofrenia es el estudio de los signos neurológicos. Dichos signos incluyen tanto los llamados “mayores” como los “menores”. Los signos neurológicos menores, se introdujeron en la literatura neuropsicológica alrededor los años 60 a raíz de los estudios epidemiológicos realizados en población escolar en Estados Unidos y Gran Bretaña (Rutter y cols., 1970; 1977). En dichos estudios se evaluaron signos sensoriales y motores cuya alteración alertaba sobre una posible disfunción cerebral. Algunos de estos signos eran pobre coordinación, alteraciones en la marcha, alteraciones de la postura, nistagmo, estrabismo, reflejos patológicos, dificultades para el reconocimiento táctil, etc...

Una peculiaridad de los signos neurológicos menores es su mayor presencia durante la infancia, mientras que en la edad adulta no se ponen de manifiesto de modo tan explícito durante la exploración neuropsicológica. La explicación a este fenómeno es el hecho de que estos signos, sobre todo los reflejos maduracionales primitivos, se extinguen a lo largo del crecimiento con la maduración del SNC.

Los signos neurológicos mayores hacen referencia a deficiencias en conductas motoras, sensoriales y reflejas a un nivel más básico y elemental. Por el contrario, los signos neurológicos menores (SNM) son anomalías neurológicas sutiles que no pueden ser relacionadas con alteraciones en regiones cerebrales específicas y no forman parte de un síndrome neurológico bien definido (Heinrichs y cols., 1988; Bombin y cols., 2005; Portellano, 2007). Esta distinción ha sido tachada de artificial, argumentando que no es más que un reflejo de la incapacidad para definir el funcionamiento cerebral que subyace a la presencia de SNM. De hecho, en contra de lo que reza su definición, los SNM suelen agruparse en categorías en función de su

posible localización neuroanatómica. Aunque estas categorías varían en función de los autores, las más comúnmente utilizadas son las siguientes: “Integración sensorial”, “Coordinación motora”, “Secuenciación de actos motores complejos” y “Reflejos primitivos”. Los déficit de la función de “Integración sensorial” (posiblemente resultantes de una disfunción parietal) se manifiestan en altas tasas de extinción bilateral, déficit en integración audio-visual, agrafestesia y asternognosia. (Buchanan y cols., 1989). Los déficit en “Coordinación motora” se miden a través de test de coordinación general, temblor intencional, oposición dedo-pulgar, equilibrio y marcha en tándem. Un pobre rendimiento en tareas motoras complejas (posiblemente resultante de una disfunción en el circuito frontal- ganglio basal) ha sido medido con pruebas que implican posturas de las manos repetitivas y alternantes como el test “puño, canto, palma” y el test de Otzereski. Por último, también se han descrito anomalías en los movimientos oculares (movimientos sacádicos y de búsqueda) y en reflejos evolutivos, particularmente en signos de liberación frontal.

En la Tabla 1.3 se presenta un resumen de los signos neurológicos más frecuentemente incluidos en cada una de las categorías.

Tabla 1.3. Signos neurológicos menores más frecuentemente evaluados, agrupados por denominación y posible localización neuroanatómica.

Denominación de la agrupación	Posible localización	Signo individual evaluado
Integración sensorial	Lóbulo parietal	<ul style="list-style-type: none"> - Extinción bilateral - Integración audiovisual - Grafestesia - Estereoagnosia - Confusión dcha- izda - Extinción
Coordinación motora	Lóbulo frontal Cerebelo	<ul style="list-style-type: none"> - Temblor intencional - Equilibrio - Marcha - Oposición dedo pulgar - Disdiadocinesia - Test dedo-nariz
Secuenciación de actos motores complejos	Lóbulo prefrontal	<ul style="list-style-type: none"> - Test puño-canto-palma - Test puño-anillo - Test de Ozeretski - Test go/ no go - Test golpes rítmicos
Reflejos primitivos	Lóbulo frontal	<ul style="list-style-type: none"> - Reflejo glabellar - Reflejo de hociqueo - Reflejo de chupeteo - Reflejo prensil

Al igual que ocurre con los estudios sobre funcionamiento cognitivo y psicosis, en el caso de los SNM la mayoría de las investigaciones se han realizado en adultos y con pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia. Por eso, una vez más, nuestra revisión se centrará en estudios realizados con estos diagnósticos, salvo en el apartado específico de comparación de la esquizofrenia con otras PIT, en el que se recogerán los datos disponibles acerca de los perfiles de SNM en psicosis no esquizofrénicas.

La ambigüedad de la distinción entre signos neurológicos mayores y menores ha originado diferencias en la categorización de los signos neurológicos, pero en general, se asume que los SNM están más relacionados con la presencia de esquizofrenia que los mayores.

En 1988, Heinrichs y Buchanan (Heinrichs y cols., 1988) revisaron la importancia de los SNM para nuestra comprensión de la esquizofrenia. Esta revisión apoya la utilidad de las investigaciones de SNM en esquizofrenia y anima a futuros investigadores a estudiar la relación potencial entre SNM y variables sociodemográficas, neuroanatómicas y clínicas como síntomas negativos, niveles de medicación, funcionamiento premórbido y edad de inicio. En los años siguientes a esa revisión, el creciente interés de los SNM en el campo de las psicosis ha venido acompañado por un prolífico desarrollo de múltiples instrumentos estructurados para medir el daño neurológico en estas patologías. (Bombin y cols., 2003). Entre ellos se encuentran la Escala de Woods, el Examen Neurológico Condensado (CNE), la Escala de Heidelberg, el Cuestionario Neurológico de Cambridge y la Escala de evaluación Neurológica (NES). Esta última es la más ampliamente utilizada en la investigación con esquizofrenia.

Paralelo al desarrollo de dichos instrumentos, se han producido otros avances metodológicos como la realización de estudios mejor diseñados, con gran tamaño muestral, evaluaciones longitudinales e inclusión de pacientes naives, primeros episodios y familiares sanos. Además se ha actualizado la revisión del papel y el significado de los SNM en la esquizofrenia (Bombin y cols., 2005).

De estos estudios se desprende la existencia de una mayor prevalencia de estos signos en personas con esquizofrenia en comparación con controles sanos (Buchanan y cols., 1989; Rossi y cols., 1990; Scheffer, 2004) y con pacientes con otros trastornos psiquiátricos (Heinrichs y cols., 1988).

Por otra parte, se ha puesto de manifiesto que los signos neurológicos menores son una manifestación patente de daño cerebral y su evaluación representa un procedimiento más accesible y potencialmente más informativo para evaluar la integridad cerebral que otros marcadores biológicos. Por ejemplo, los SNM se han relacionado con la gravedad de la afectación neuropsicológica y tienen más poder discriminante que los test neuropsicológicos para diferenciar entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos (Arango y cols., 1999).

De hecho, como ocurre con los déficit cognitivos, algunos autores conceptualizan los SNM como marcadores de vulnerabilidad de la enfermedad y posibles endofenotipos que podrían servir de guía en estudios genéticos (Bombin y cols., 2005) sobre la etiología de la esquizofrenia.

La ventaja de considerar a los SNM como un endofenotipo es que permitirían realizar un diagnóstico diferencial temprano, y funcionarían como marcador pronóstico de evolución así como método para la investigación directa, barato y de fácil acceso. Sin embargo, algunos autores consideran que más que un marcador de vulnerabilidad para la psicosis, los SNM son un marcador de vulnerabilidad para los trastornos psiquiátricos en general.

1.3.2 SNM en psicosis de inicio temprano

Como hemos mencionado anteriormente, el estudio de la PIT ha sido muy limitado hasta la fecha debido a la baja prevalencia de esta enfermedad en edades tempranas. En el caso de los SNM los estudios son aún más escasos. En la década de los 60 se realizaron varios estudios con el objetivo de estudiar la disfunción neurológica en niños con esquizofrenia. En ellos, dicha disfunción aparecía en más del 95% de los pacientes (Kennard, 1960; Birch Hg, 1967; Gittelman M, 1967; Goldfarb, 1967). Sin embargo dichos estudios presentaban importantes carencias metodológicas, sobre

todo en lo referente a la composición de la muestra pues a menudo se incluían niños con trastornos generalizados del desarrollo, síndrome orgánico cerebral o retraso mental. Al igual que ocurre con las variables neuropsicológicas, en población adolescente es aún más difícil que en población adulta describir los SNM en otras psicosis que no pertenezcan al espectro de la esquizofrenia. Además, debido a los escasos datos que tenemos, la referencia y comparación con lo descrito en población adulta será casi obligada. En el presente apartado, se resume en primer lugar el patrón de SNM detectado en la EIT contrastándolo con el descrito en población con EIA y debatiendo la posible semejanza entre ambos. Finalmente, se valora la posible especificidad de las alteraciones cognitivas de la EIT frente a otros trastornos psicóticos de inicio temprano.

1.3.2.1 SNM en esquizofrenia de inicio temprano y comparación con esquizofrenia de inicio en la edad adulta.

A pesar de las pocas investigaciones disponibles, el estudio de los SNM en la adolescencia puede proporcionarnos información muy relevante sobre su naturaleza y curso, puesto que este periodo evolutivo se caracteriza porque la maduración neurológica se encuentra en pleno desarrollo. De hecho, los tres estudios encontrados aportan datos muy interesantes sobre una posible falta de maduración neurológica durante la adolescencia en grupos de pacientes, que agravaría el ya de por sí peor estado neurológico que muestran desde el inicio de la enfermedad en comparación con controles sanos.

En el primero de estos estudios se compara una muestra de 21 adolescentes con esquizofrenia con 27 controles sanos pareados por edad y sexo. (Karp y cols., 2001). En todos los casos, la edad de inicio de la esquizofrenia fue anterior a los 13 años por lo que, aunque los pacientes eran adolescentes en el momento de la evaluación, formaban parte de un grupo de pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia. Además, se trataba de un subgrupo especialmente grave y refractario al tratamiento. Tanto la prevalencia (100% en el grupo de pacientes vs 96% en el grupo control), como el número de signos por sujeto (6 en el grupo de pacientes vs 4 en el grupo control) eran mayores en el grupo de pacientes que en el de controles sanos. La frecuencia de signos en esta muestra es comparable a la prevalencia comprendida entre 92-100% que se ha descrito en otros estudios realizados con adultos (Lane y cols., 1996; Ismail y cols., 1998) y pacientes pediátricos con esquizofrenia (Kennard,

1960). En cualquier caso, los autores señalan que la alta prevalencia de SNM encontrada en su muestra puede deberse, en el caso de los pacientes, a que se trata de un subgrupo de pacientes muy graves y resistentes al tratamiento y en el caso de los controles, a la edad de los sujetos que, por encontrarse en la adolescencia, aún no habían completado el proceso de maduración cerebral.

Además de los signos neurológicos, también se incluyó en el protocolo de evaluación la medida de ciertos reflejos primitivos que suelen estar presentes en etapas tempranas de la vida, tendiendo a desaparecer a medida que madura la corteza cerebral. Los datos en este sentido fueron reveladores pues 20 de los 27 controles no exhibían estos reflejos mientras que en el grupo de pacientes sólo 3 de los 21 no los presentaban. El número total de signos y de reflejos primitivos correlacionaba inversamente con la edad en el grupo de los controles pero no en el de los pacientes.

Así, los autores concluyen que existe un fallo en la maduración neurológica de los pacientes durante la adolescencia. No solamente estaban neurológicamente más afectados que los controles sanos (con un patrón de anomalías similar al de pacientes adultos con primer episodio de esquizofrenia) sino que también se observaba un fallo en la pérdida de ciertos reflejos primitivos y signos neurológicos (hipertonía, problemas de coordinación y corea) que normalmente desaparecen a lo largo del desarrollo evolutivo.

El segundo de los estudios realizados con esta población es llevado a cabo por nuestro grupo (Zabala y cols., 2006). En él, se estudia una muestra de 24 adolescentes con primer episodio psicótico y 39 controles sanos, comparando la progresión de los SNM en ambos grupos así como entre los distintos subgrupos diagnósticos dentro del grupo de pacientes (esquizofrenia frente a otras psicosis). Al igual que en el estudio anterior, el grupo de pacientes presenta una prevalencia similar a la de otros estudios realizados con adultos (el 100% de pacientes con esquizofrenia y el 93% de pacientes con otras psicosis presentaba uno o más SNM). En el caso del grupo control, la prevalencia de SNM fue del 64 %, cifra bastante inferior a la encontrada por Karp en su muestra. Una explicación posible a este hallazgo es el hecho de que en nuestro estudio, la media de edad de los controles (15 años) es de dos años más que en el de Karp, por lo que presumiblemente, el desarrollo cerebral se encontrara en un momento de mayor madurez.

Cuando se mide la correlación entre el número de SNM y la edad, se observa una relación inversa en el grupo de los controles y ninguna correlación en ninguno de los subgrupos de pacientes, corroborando los hallazgos del estudio de Karp y añadiendo el dato relativo a lo que ocurre en otras psicosis distintas de la esquizofrenia, aunque los autores proponen que, en este caso, la falta de correlación puede deberse al pequeño tamaño muestral de ese subgrupo (15 pacientes).

Cuando se analiza la relación entre las distintas subescalas de la NES y la edad, en el subgrupo de esquizofrenia no se encuentra ninguna correlación, por lo que parece que ninguno de los “*cluster*” de signos tiende a desaparecer con la edad, ni siquiera los medidos dentro de la subescala “Otros”, que incluiría reflejos primitivos que tienden a desaparecer con el paso del tiempo. En el subgrupo de otras psicosis, se observa el mismo perfil con la excepción de la correlación inversa encontrada con la subescala “Secuenciación de actos motores complejos”. Sin embargo, esta diferencia entre los subgrupos diagnósticos no se considera suficiente para afirmar que existe un perfil neurológico diferencial entre ellos. Nuevamente, se replican los datos del estudio de Karp, y se añade información interesante puesto que, al tratarse se primeros episodios (en el estudio de Karp la enfermedad presentaba varios años de evolución), se eliminan variables de confusión como la cronicidad y el tratamiento antipsicótico. Con una población de estas características los autores pueden concluir que, al igual que en primeros episodios con adultos, los SNM están presentes desde el comienzo de la enfermedad, apoyando la hipótesis del neurodesarrollo y afirmando que los SNM son una característica inherente a la psicosis.

El último de estos estudios es también realizado por nuestro grupo (Mayoral y cols., 2008). Éste es el único estudio longitudinal sobre SNM que hemos sido capaces de encontrar en población adolescente con PIT. En él, se evalúa una muestra de 24 adolescentes con PIT y 30 controles sanos utilizando la escala NES (*Neurological Evaluation Scale*) y se les realiza un seguimiento de dos años. En esta muestra, los pacientes con PIT presentan más SNM que los controles sanos, tanto en la visita basal como tras dos años de evolución. Estos signos parecen disminuir con la edad en ambos grupos. Sin embargo, cuando se controla el efecto de la mejoría sintomatológica a lo largo del tiempo, las puntuaciones obtenidas en la NES permanecen estables en el grupo de los pacientes. Esta ausencia de cambios podría estar debida cuestiones estadísticas (falta de significación por el pequeño tamaño de la muestra - Error tipo II -) aunque también puede apoyar la hipótesis de las

dificultades madurativas en el cerebro de los pacientes. De hecho, los resultados apoyan la hipótesis del neurodesarrollo, puesto que parece que durante la adolescencia, las diferencias entre pacientes y controles se acentúan porque los cerebros “sanos” maduran normalmente y los cerebros “enfermos” no.

En lo que se refiere a la comparación entre EIT y EIA, los datos de prevalencia de los SNM en ambos momentos parecen similares o algo mayores en el caso de los adolescentes. Esta pequeña diferencia puede interpretarse desde dos puntos de vista. Por una lado, podría deberse a un incremento normal de los SNM en esta edad que se superpone al daño que presentan por ser psicóticos. Cuando se completara el proceso de desarrollo ese “daño extra” se corregiría y quedarían al mismo nivel que los pacientes con psicosis que enfermaron al comienzo de la edad adulta. Sin embargo, otra posible explicación es la que propone que el inicio temprano está asociado a una mayor gravedad de la enfermedad y, por ende, a una mayor afectación neurológica. Estudios como el de Biswas (Biswas y cols., 2007) en el que se observa que los SNM son significativamente más frecuentes en esquizofrenia de inicio en la infancia (100%) que en esquizofrenia de inicio en la adolescencia (90%) y de inicio en la vida adulta (55%) confirmarían esta segunda explicación. Sin embargo, hasta que no existan estudios de pacientes con EIT que ya se encuentren en la edad adulta y se compruebe si ese “fallo madurativo” se ha corregido con el tiempo, no podremos saber si la prevalencia de SNM en EIT y EIA es parecida, y por tanto, si se confirma la hipótesis de continuidad entre ambas entidades.

Con respecto a los estudios longitudinales realizados en adultos, (Smith et al., 1999; Chen et al., 2000, 2005; Whitty et al., 2003; Emsley et al., 2005) en la mayoría de ellos los signos neurológicos menores permanecen relativamente estables a lo largo de la enfermedad. Estos datos son similares a los descritos en población adolescente y serán expuestos con más detalle en apartados posteriores.

1.3.2.2 Especificidad entre la esquizofrenia y otras psicosis de inicio temprano

Como veíamos en apartados anteriores, de los estudios sobre SNM realizados en PIT, sólo dos analizan lo que ocurre en las distintas categorías diagnósticas dentro de la psicosis. En el primero de ellos (Zabala y cols., 2006) se divide la muestra de estudio en dos subgrupos diagnósticos: esquizofrenia (9 sujetos) y otras psicosis (15 sujetos). El subgrupo de otras psicosis incluye diagnósticos como trastorno bipolar, depresión

con síntomas psicóticos, psicosis reactiva breve o psicosis no especificada. En el análisis comparativo entre los dos subgrupos diagnósticos, los SNM son más prevalentes en el subgrupo de esquizofrenia (100% de los pacientes presentaba un SNM o más y 89% dos SNM o más) que en el de otras psicosis (96% de los pacientes presentaba un SNM o más y 73% dos SNM o más).

Cuando se mide la correlación del número total de SNM con la edad, en ninguno de los subgrupos diagnósticos se alcanza la significación estadística, aunque cuando lo que se correlaciona con la edad son las distintas subescalas de la NES, en el subgrupo de esquizofrenia siguen sin aparecer correlaciones y por el contrario, en el de otras psicosis se observa una correlación negativa con la subescala “Secuenciación de actos motores complejos”, lo que podría indicar que, dentro de este subgrupo diagnóstico, los fallos en la maduración cerebral a lo largo del tiempo no son tan acusados como en el de esquizofrenia. En este sentido, los autores muestran reservas respecto a los resultados, puesto que atribuyen la ausencia de significación estadística en el grupo de otras psicosis al pequeño tamaño de la muestra, sugiriendo que si la muestra fuera mayor, posiblemente las diferencias entre subgrupos diagnósticos también lo serían.

En el segundo de los trabajos encontrados (Mayoral y cols., 2008) se observan diferentes patrones de evolución a lo largo de dos años de seguimiento en los distintos subgrupos diagnósticos en los que se divide la muestra (esquizofrenia y otras psicosis). Así, mientras que el subgrupo de otras psicosis presenta una mejoría en varias de las puntuaciones de la escala NES (“Otros”, “Total de signos” y “Puntuación total”), todas las puntuaciones del subgrupo de esquizofrenia permanecen estables a lo largo del seguimiento. Sin embargo, cuando se controla estadísticamente la mejoría sintomatológica se observa que la mejoría encontrada por el subgrupo de otras psicosis estaba influida por la mejoría de la psicopatología.

En cualquier caso, con los datos que disponemos no se puede afirmar que exista un perfil de SNM que distinga entre esquizofrenia y otras psicosis en población adolescente, aunque la “Secuenciación de actos motores complejos” parece estar más preservada y la prevalencia de los SNM parece ser menor en psicosis no esquizofrénicas.

Si comparamos estos resultados con los descritos en psicosis de inicio en la edad adulta, los hallazgos son muy similares. En lo que se refiere a la prevalencia, también en esta población los pacientes con esquizofrenia muestran más SNM que aquellos con Trastorno Bipolar (Kinney y cols., 1999) u otras psicosis no esquizofrénicas (Keshavan y cols., 2003). En lo relativo a un perfil de SNM que permita diferenciar entre los subgrupos diagnósticos, aunque en un principio algunos estudios observaron una mayor frecuencia de los signos de “Secuenciación de actos motores complejos” e “Integración sensorial” en pacientes con esquizofrenia (Heinrichs y cols., 1988), estudios más recientes no han aportado datos suficientes en este sentido, por lo que, al menos por el momento, no se podría apoyar la hipótesis de un perfil neurológico específico que permita diferenciar entre los distintos de psicosis. De hecho, algunos autores proponen un punto de vista alternativo que postula una neuropatología común entre las principales psicosis, que iría más allá de las clasificaciones diagnósticas (Whitty y cols., 2006)

1.3.3 Evolución asociada al curso de la enfermedad

El estudio de la evolución de los SNM a lo largo del curso de la enfermedad resulta muy interesante puesto que puede arrojar luz acerca de la naturaleza de la misma, en el sentido de si se trata o no de una entidad neurodegenerativa. Por otra parte, la validez potencial de los SNM como característica de rasgo de la esquizofrenia, depende, entre otros requisitos, de la estabilidad temporal de los mismos a lo largo de la enfermedad.

Muchos estudios han evaluado la presencia de SNM en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia (Schroder y cols., 1991; Gupta y cols., 1995; Browne y cols., 2000; Emsley y cols., 2005) y en todos los casos se ha documentado la existencia de estos signos en fases tempranas de la enfermedad y en mayor proporción que en sujetos sanos. Basándonos en la evidencia de que los SNM están ya presentes en el comienzo de la enfermedad, la cuestión a resolver es si este déficit neurológico sigue un curso progresivo o permanece estable a lo largo del tiempo. Algunos estudios transversales han intentado responder a esta pregunta examinando la correlación entre déficit neurológico y duración de la enfermedad o comparando grupos de pacientes que se encontraban en distintas fases de la enfermedad, incluyendo casi siempre un subgrupo de pacientes con un primer episodio. La gran mayoría de estos

estudios (Gupta y cols., 1995; Lane y cols., 1996; Mohr y cols., 1996; Ismail y cols., 1998), aunque no todos (Cuesta y cols., 1996; Yazici y cols., 2002) han fallado en el intento de encontrar correlaciones entre déficit neurológico y duración de la enfermedad. Aquellos estudios que comparan pacientes que se encuentran en distintas fases de la enfermedad también han proporcionado evidencia de la no progresión del déficit neurológico.

En cualquier caso, los estudios longitudinales son metodológicamente más apropiados para resolver la cuestión que nos ocupa. En este sentido, un estudio de seguimiento a cinco años ha mostrado que existe progresión del déficit a lo largo de la enfermedad (Madsen y cols., 1999). El incremento del déficit neurológico estaba asociado con historia familiar de psicosis, complicaciones obstétricas, género masculino y curso recidivante de la enfermedad. En otro estudio de seguimiento a tres años (Chen y cols., 2000), se observó un incremento significativo de algunos SNM (“Coordinación motora”, “Integración sensorial” y desinhibición). La muestra estaba compuesta por pacientes crónicos de muchos años de evolución por lo que los autores atribuyen su hallazgo a un posible proceso degenerativo que ocurriría en fases muy avanzadas de la enfermedad. Por otra parte, Smith y cols. (Smith y cols., 1999) evaluaron una muestra de pacientes hospitalizados con esquizofrenia crónica a lo largo de un periodo de cinco años y no aparecieron cambios significativos a lo largo del tiempo. En el estudio de Emsley y cols. (Emsley y cols., 2005) ni la NES total ni las distintas subescalas cambiaban a lo largo de 12 meses, a excepción de la subescala de “Secuenciación de actos motores complejos”, que mejoraba a los tres meses, pero no a lo seis ni a los doce. Esta mejoría parecía estar asociada a la reducción en la sintomatología. Del mismo modo, Whitty y cols. (Whitty y cols., 2003) siguieron una muestra de 97 primeros episodios de esquizofrenia y observaron una mejoría en los SNM asociada con mejoría psicopatológica.

El único estudio longitudinal con población adolescente que hemos sido capaces de encontrar es el realizado por nuestro equipo en un trabajo previo (Mayoral y cols., 2008) y en él, vuelve a confirmarse la estabilidad de los SNM a lo largo de la enfermedad así como la influencia de la sintomatología en la supuesta mejoría experimentada por lo pacientes.

Algunos estudios acerca de la respuesta a medicación antipsicótica y su asociación con los SNM han observado una mejoría en el status neurológico asociada con la repuesta a la medicación, aunque otros en estudios con las mismas variables no aparece dicha asociación.

La conceptualización de los SNM como características de rasgo de la esquizofrenia, no es incompatible con oscilaciones en el status neurológico a lo largo del curso de la enfermedad que podrían coincidir con exacerbaciones sintomatológicas, con la aparición de efectos secundarios de la medicación o con la exposición a alcohol u otras sustancias. Esto podría significar que la presencia de SNM es una condición primaria mientras que estas sutiles oscilaciones son secundarias a otros fenómenos relacionados con la enfermedad.

Por otra parte, para responder a la pregunta de si los SNM están presentes en niños pre-esquizofrénicos, en 1990 se realizó un estudio retrospectivo utilizando grabaciones caseras de niños que más adelante desarrollaron esquizofrenia (Walker y cols., 1990). Este estudio muestra una asociación entre altas tasas de movimientos anormales en la infancia temprana (primeros dos años de vida) y el subsiguiente diagnóstico de esquizofrenia. Estas anomalías, que podrían ser vistas como precursores motores tempranos de los SNM, aparecían durante la infancia temprana y posteriormente descendían hasta alcanzar niveles normales, para volver a aparecer cuando las estructuras neurobiológicas subyacentes eran llamadas a entrar en acción.

Por otra parte, los hermanos sanos de niños pre-esquizofrénicos muestran más alteraciones en la coordinación motora que los controles sanos (Rosso y cols., 2000). Hans y cols. (Hans y cols., 1999) siguieron a la descendencia de 1) padres con esquizofrenia, 2) padres con un trastorno mental no esquizofrénico 3) padres sin enfermedad mental, desde la infancia hasta la adolescencia y observaron que la descendencia de padres con esquizofrenia tenía tres veces más probabilidad de mostrar un pobre funcionamiento neuroconductual (medido a través de pruebas neurológicas y neuropsicológicas) que la descendencia de los otros dos grupos. Además, las alteraciones neuroconductuales permanecieron relativamente estables a lo largo del periodo de seguimiento.

En otro estudio, la puntuación total de anomalías neurológicas (signos mayores y menores) al inicio de la edad adulta (edad media= 22.4 años) mostraba una

correlación significativa con alteraciones motoras de origen neurológico a la edad de seis años entre la descendencia de madres con esquizofrenia, la descendencia de madres con psicosis afectiva y la descendencia de madres sanas (Schubert y cols., 2004).

En resumen, la mayoría de los datos sugieren que las anomalías neurológicas pueden ser el resultado de alteraciones tempranas (pre o perinatales) en el funcionamiento cerebral. Estas alteraciones pueden permanecer silentes durante años reapareciendo durante la adolescencia en forma de signos neurológicos, precediendo la aparición de síntomas psicóticos y posiblemente coincidiendo con la aparición de síntomas negativos y alteraciones cognitivas. Una vez que se instaura la enfermedad, los SNM permanecerían moderadamente estables aunque podrían sufrir oscilaciones en función de variables de estado.

1.3.4 Factores de varianza en los SNM

Al igual que ocurre con el rendimiento neuropsicológico, los SNM en EIT pueden verse influidos por una serie de factores inductores de variabilidad. Entre ellos, los más importantes son las variables sociodemográficas, las psicopatológicas y la exposición a fármacos. Debido a la escasez de estudios realizados con población adolescente, la mayoría de los datos que aportaremos en este apartado provienen de estudios realizados en esquizofrenia de inicio en la edad adulta.

1.3.4.1 Variables sociodemográficas

La influencia potencial de las variables sociodemográficas sobre la prevalencia de los SNM es una importante cuestión en lo que se refiere su conceptualización como característica de rasgo. Si los SNM son una característica de rasgo, su ocurrencia debería ser relativamente independiente de tales variables. Si por el contrario, esas variables influyen en la prevalencia de los SNM, dicha influencia debería ser controlada en todos los estudios futuros sobre SNM.

En relación con el género, la literatura con población adulta muestra de forma consistente que dicha variable no influye en la presencia y gravedad de los SNM. (Browne y cols., 2000; Shibre y cols., 2002; Mohr y cols., 2003; Boks y cols., 2004). En una búsqueda exhaustiva sólo hemos encontrado un estudio (Lane y cols., 1996) que

alcanza la contraria, encontrando una tendencia a mostrar más SNM en pacientes mujeres con historia familiar de esquizofrenia.

En cuanto a la edad, en la mayoría de los estudios realizados en población adulta (Gupta y cols., 1995; Kinney y cols., 1999; Shibre y cols., 2002; Boks y cols., 2004) no se observa una asociación con los SNM. Sin embargo, existe una serie de investigaciones (Griffiths y cols., 1998; Cuesta y cols., 1996; Sanders y cols., 2000) que tienden a usar cohortes más mayores y muestran una correlación positiva entre mayor edad y mayor afectación neurológica. Por lo tanto, la edad parece no afectar a la gravedad de la disfunción neurológica salvo en edades más tardías de la vida, donde parece encontrarse un deterioro progresivo.

El rol del nivel educativo, el estatus socioeconómico y la etnia no han sido adecuadamente evaluados. La primera de estas variables ha sido la más ampliamente estudiada en población adulta, encontrándose resultados mixtos: Algunos estudios muestran una correlación inversa entre educación y afectación neurológica (Rossi y cols., 1990; Cuesta y cols., 1996; Mohr y cols., 1996; Shibre y cols., 2002), otro estudio observa una correlación inversa para sólo uno de los tres factores de la NES (Sanders y cols., 2000), y en otros estudios no aparece una relación entre nivel educacional y status neurológico (Merriam y cols., 1990; Braun y cols., 1995; Gupta y cols., 1995; Flashman y cols., 1996; Mohr y cols., 2003).

En lo que se refiere al estatus socioeconómico, la mayoría de los estudios en población adulta no han encontrado relación entre afectación neurológica y estatus del propio paciente (Gupta y cols., 1995; Flashman y cols., 1996; Shibre y cols., 2002) o el status parental (Sanders y cols., 1994; Flashman y cols., 1996).

Para terminar, muy pocos estudios en población adulta han estudiado el rol de la etnia sobre los SNM; en el de Buchanan y Heinrichs tanto controles como pacientes Afro-Americanos muestran mayor déficit neurológico que personas de raza blanca (Buchanan y cols., 1989), un hallazgo que ha sido descrito en otros estudios (Egan y cols., 2001; Arango y cols., 2000). Sin embargo, son necesarias más investigaciones en las que se controle la interacción entre las distintas variables sociodemográficas para obtener unas conclusiones más fiables.

1.3.4.2 Variables psicopatológicas

Si asumimos el hecho de que cierto tipo de daño cerebral es el responsable de las manifestaciones clínicas y funcionales de la esquizofrenia, así como de sus manifestaciones neurológicas, entonces sería razonable pensar que existe una asociación entre psicopatología y funcionamiento neurológico. Esta asociación potencial entre SNM y psicopatología podría contribuir a la visión de los SNM como una característica esencial de la esquizofrenia y un potencial marcador de vulnerabilidad. Considerando además la temprana aparición de los SNM, si esta asociación se confirmara, los SNM no sólo podrían ser un marcador de pronóstico sino que también podría ser utilizada como una de las variables a incluir en los programas de detección temprana.

Excepto para muy pocos estudios que utilizan medidas globales de la psicopatología, como la *Clinical Global Impression* o la puntuación total de la *Brief Psychiatric Rating Scale*, en los que se muestran asociaciones con síntomas positivos (Sanders y cols., 2000; Scheffer, 2004), negativos (Sanders y cols., 1994) y desorganizados (Arango y cols., 2000), la mayoría de los estudios han evaluado por separado los dos tipos de síntomas, encontrándose los siguientes resultados:

Síntomas positivos:

Existe poca evidencia que apoye la asociación entre SNM y síntomas positivos (King y cols., 1991; Mohr y cols., 1996; Yazici y cols., 2002; Venkatasubramanian y cols., 2003; Scheffer, 2004). Es más, en muchos de los estudios en los que se encuentra esta evidencia, también aparecen asociaciones con los síntomas negativos (King y cols., 1991; Mohr y cols., 1996; Scheffer, 2004) y con la psicopatología global (King y cols., 1991; Mohr y cols., 1996; Scheffer, 2004), posiblemente reflejando una tendencia en la selección de la muestra hacia pacientes especialmente sintomáticos. Una de las principales limitaciones metodológicas de estos estudios es el hecho de no tener en cuenta que los síntomas positivos fluctúan en función de la fase de la enfermedad, mientras que los SNM son conceptualizados como características de rasgo potenciales. Puesto que todos los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia han tenido síntomas positivos en algún momento de su enfermedad, la evaluación transversal de la asociación entre SNM y síntomas positivos puede no ser la mejor manera de evaluar dicha relación. Esta hipótesis es apoyada por el estudio de Scheffer, en el cual en la exploración basal tanto los síntomas positivos como los

negativos correlacionan con la puntuación en “Coordinación motora” de la NES y con la puntuación total de dicha escala respectivamente. Sin embargo, en el seguimiento a las seis semanas, sólo los síntomas negativos correlacionaban con las NES total y la mayoría de las subescalas. Además, una psicopatología muy aguda con síntomas positivos muy marcados puede interferir con la evaluación de los SNM y producir una alta puntuación como sugieren los estudios de Schroder y cols. (Schroder y cols., 1991) y Whitty y cols. (Whitty y cols., 2003), en los que se encuentra una reducción significativa de la afectación neurológica paralela a la remisión sintomatológica.

Síntomas negativos:

Los síntomas negativos o deficitarios suelen tener una apariencia más orgánica, compartiendo manifestaciones clínicas como apatía, anergia, retraimiento social o afecto aplanado con otros trastornos causados por daño cerebral. Estas observaciones sugieren una asociación entre la presencia de síntomas negativos y SNM. Dicha asociación ha sido explorada repetidamente, aunque los datos de que disponemos distan mucho de ser concluyentes. Buchanan y cols. observaron que los pacientes deficitarios mostraban mayor gravedad en la subescala “Integración sensorial” de la NES. (Buchanan y cols., 1990) y Tirayaki y cols. describen esta mayor afectación en todas las subescalas de la NES (Tirayaki y cols., 2003). Es más, estos autores muestran que la subescala “Secuenciación de actos motores complejos” predice de forma significativa el estado deficitario.

Otros autores han descrito asociaciones entre síntomas negativos y signos frontales (Cuesta y cols., 1996) /prefrontales (Scheffer, 2004). La relación selectiva entre el síndrome deficitario y la “Integración sensorial” ha sido replicada por el mismo grupo (Arango y cols., 2000) y concuerda con otros estudios que apuntan hacia alteraciones parietales en pacientes deficitarios (Carpenter y cols., 1999). Otros autores describen también una correlación positiva entre los signos de “Integración sensorial” y los síntomas negativos medidos por la escala PANSS, aunque esta correlación perdía significación cuando se controlaba el efecto de la edad y de la duración de la enfermedad (Chen y cols., 2000).

Sin embargo, no siempre aparece esta relación significativa entre síntomas negativos y SNM. Por ejemplo, en dos estudios que comparan pacientes con más síntomas negativos con aquellos que muestran menos, no se hallaron diferencias entre los SNM de ambos grupos (Chen y cols., 2000; Shibre y cols., 2002). Otros estudios tampoco han mostrado correlaciones significativas entre los síntomas negativos y los SNM (Gureje, 1988; Rubin y cols., 1994; Flyckt y cols., 1999). Sin embargo, es necesario tener en cuenta algunas limitaciones metodológicas antes de interpretar los resultados. Como vimos anteriormente, los síntomas negativos están más frecuentemente asociados con signos neurológicos frontales (“Secuenciación de actos motores complejos”) y parietales (“Integración sensorial”). La mayoría de los estudios que no observan asociación entre síntomas negativos y SNM, incluyen o pocos o ninguno de estos signos frontales o parietales o exclusivamente evalúan signos neurológicos mayores.

1.3.4.3 Variables farmacológicas

El tratamiento antipsicótico a menudo produce la aparición de síntomas extrapiramidales y/o discinesia tardía. Estos síntomas motores pueden ser erróneamente interpretados como SNM, introduciendo un importante factor de confusión. Por otra parte, la demostración de que los SNM son independientes del tratamiento antipsicótico o de sus efectos secundarios apoyaría la hipótesis de que dichos signos están relacionados con la etiofisiopatología de la enfermedad, siendo una manifestación patente del daño cerebral subyacente a la esquizofrenia.

Antes de revisar la relación existente entre SNM y los efectos derivados del tratamiento, es necesario considerar algunas cuestiones metodológicas. En primer lugar, es importante recordar que el daño neurológico está asociado con variables de pobre pronóstico como por ejemplo, los síntomas negativos o deficitarios. Los pacientes con mal pronóstico pueden recibir mayores dosis de antipsicóticos, lo cual podría reforzar erróneamente la asociación entre dosis de tratamiento y signos neurológicos. De forma similar, algunos estudios han encontrado que una afectación neurológica más grave se asocia con una peor respuesta al tratamiento antipsicótico (Smith y cols., 1996; 1999), por lo que otra vez podría haber una tendencia hacia a poner mayores dosis de tratamiento a aquellos pacientes con mayor afectación neurológica. Una última cuestión metodológica es el hecho de que la evaluación de la

discinesia tardía y los efectos extrapiramidales frecuentemente incluye ítems comunes a los incluidos en las escalas de SNM, como ocurre con el temblor, la rigidez o los problemas de equilibrio. Este solapamiento en la evaluación de signos y síntomas puede ser un factor de confusión que incremente la posibilidad de encontrar relaciones positivas entre tratamiento y SNM.

Analizando la literatura, en la gran mayoría de los estudios no aparece una relación entre dosis de antipsicóticos y gravedad del déficit neurológico global (Arango y cols., 2000; Scheffer, 2004; Emsley y cols., 2005) o por categorías específicas (Scheffer, 2004; Chen y cols., 1996). De hecho, estudios realizados con pacientes “naive” han demostrado que los SNM están presentes en pacientes que nunca han tomado medicación antipsicótica en mayor proporción que en sujetos normales (Gupta y cols., 1995; Venkatasubramanian y cols., 2003) o con otros trastornos psiquiátricos no esquizofrénicos (Scheffer, 2004; Keshavan y cols., 2003). Por lo tanto, la hipótesis de que los SNM podrían ser secundarios al tratamiento antipsicótico, podría ser refutada.

2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La investigación en PIT ha experimentado durante los últimos años un notable desarrollo. Las líneas de investigación en esta población están orientadas en gran medida a replicar datos que se han obtenido en población adulta. Esto se debe a que en la actualidad, uno de los aspectos a debate es la posibilidad de que la esquizofrenia de inicio temprano y la de inicio en la edad adulta constituyan la misma entidad clínica.

La PIT representa, además, una muestra mucho más homogénea y potencialmente más prometedora que permite guiarnos hacia una mayor comprensión de la enfermedad en su globalidad. Al tener un inicio muy precoz, supone una buena oportunidad para la búsqueda de factores de riesgo o etiológicos, ya que al igual que ocurre en otras enfermedades que se manifiestan precozmente, la presentación de estos factores se dan de una forma más clara (Childs y cols., 1986; Weiss, 1993; Fitzgerald y cols., 1996; Rapoport, 2000). Además, el estudio en primeros episodios permite descartar la presencia de terceras variables que pueden introducir confusión a la hora de obtener conclusiones, eliminando de esta forma los efectos de una exposición prolongada al tratamiento con antipsicóticos, de la propia cronicidad de la enfermedad o de la institucionalización a largo plazo. Por otro lado, el estudio en población infanto-juvenil garantiza una mayor homogeneidad de variables sociodemográficas que pueden introducir variabilidad en las manifestaciones patológicas y alteraciones funcionales. Al ser obligatoria la escolarización en la mayoría de los países hasta los 16 años, resulta más sencillo reunir un grupo control que esté pareado por edad y años de educación con el grupo de pacientes. Por otra parte y puesto que el cerebro sigue madurando durante la infancia y adolescencia, estudiar los correlatos cognitivos en pacientes de esta edad supone una oportunidad única para ayudarnos a entender las bases cerebrales del trastorno.

La detección de déficit neuropsicológicos en el primer episodio de la enfermedad, tiene, por tanto, una especial relevancia desde el punto de vista conceptual y etiopatogénico. La presencia de estas alteraciones durante la primera manifestación clínica permitirá hacer inferencias sobre los modelos de enfermedad que se han propuesto. En concreto, permitiría apoyar la hipótesis del neurodesarrollo, desde la que se defiende la presencia de alteraciones previas a la manifestación de la

sintomatología, derivadas de lesiones tempranas que interfieren en el desarrollo cerebral normal. La inclusión de la valoración de los signos neurológicos menores, aporta una visión complementaria a la exploración neuropsicológica clásica, que permite un acercamiento más “básico” a la función cerebral y podría suponer una alternativa a las baterías neuropsicológicas extensas, pues parecen tener en mismo valor predictivo siendo un método de evaluación corto, barato y eficaz. (Arango y cols., 1999)

Por otra parte, en los últimos años se ha experimentado un interés científico creciente por los estudios longitudinales de primeros episodios psicóticos. Estos estudios se consideran necesarios para evaluar los cambios clínicos, funcionales, biológicos, así como las distintas interacciones entre ellos, a lo largo de los primeros años de la enfermedad. La inmensa mayoría de estos estudios se han realizado con pacientes que presentan un primer episodio psicótico a lo largo de la vida adulta, existiendo muy pocos estudios que hayan seguido longitudinalmente primeros episodios psicóticos en niños y adolescentes. En el caso de nuestro estudio, el diseño longitudinal nos permitirá valorar si existe un deterioro neuropsicológico a lo largo del tiempo como propone la hipótesis de neurodegeneración, comparando los resultados obtenidos en nuestro grupo de pacientes con la evolución de los controles sanos, cuyos datos supondrán también un interesante acercamiento a la comprensión del desarrollo del cerebro adolescente en sujetos sin patología.

3 OBJETIVOS

1. Reunir una amplia muestra de pacientes con primer episodio psicótico de inicio en la infancia y adolescencia, para dividir esta muestra en tres subgrupos: esquizofrenia, trastorno bipolar y otras psicosis. Reunir asimismo una muestra de controles sanos pareados con los pacientes por edad, sexo y nivel educativo.
2. Administrar a ambos grupos una completa batería de pruebas neuropsicológicas que evalúen el funcionamiento cognitivo en atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria, funciones ejecutivas y signos neurológicos menores. Registrar las variables sociodemográficas más relevantes del total de la muestra y evaluar a los pacientes psicopatológicamente en el momento de la evaluación neuropsicológica.
3. Realizar un seguimiento longitudinal de ambos grupos, volviendo a realizar todas las exploraciones tras dos años de evolución desde la evaluación basal.
4. Comparar el rendimiento neuropsicológico de la muestra de pacientes con el rendimiento de la población control, tanto en el momento basal como a los dos años de evolución.
5. Comparar el rendimiento neuropsicológico entre los tres subgrupos de pacientes tanto en el momento basal como a los dos años de evolución.
6. Determinar la progresión del rendimiento neuropsicológico a lo largo de los dos años de seguimiento en el grupo de pacientes y comparar este proceso evolutivo con el grupo de niños y adolescentes sanos.

4 HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. Los niños y adolescentes con un primer episodio psicótico presentan un funcionamiento neuropsicológico significativamente inferior al de los controles sanos en atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria y función ejecutiva, así como un mayor número de signos neurológicos menores. Estas diferencias aparecen tanto en la evaluación basal como en el seguimiento a dos años.
2. Dentro del grupo de pacientes, aquellos con un diagnóstico de esquizofrenia presentan una mayor afectación neuropsicológica y un mayor número de signos neurológicos menores que aquellos con otras psicosis. Estas diferencias aparecen tanto en la evaluación basal como en el seguimiento a dos años.
3. Dentro del grupo de controles sanos, los signos neurológicos menores disminuyen y el funcionamiento neuropsicológico mejora a lo largo de los dos años de seguimiento.
4. Dentro del grupo de pacientes, este patrón de evolución normal durante la adolescencia se ve alterado, de manera que su funcionamiento neuropsicológico y la prevalencia de signos neurológicos menores se mantienen estables a lo largo de los dos años de seguimiento.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 MUESTRA

5.1.1 Grupo de pacientes

El grupo de pacientes está compuesto por 131 primeros episodios psicóticos de inicio en la infancia y adolescencia (90 varones, 41 mujeres), de edades comprendidas entre los 9 y los 17 años de edad. De estos 131 pacientes, 24 se reclutaron en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) como parte de un estudio observacional longitudinal de primeros episodios psicóticos. El resto de los pacientes se reclutaron en Unidades de Psiquiatría de seis hospitales universitarios de distintas ciudades españolas (incluyendo el HGUGM), cubriendo una población aproximada de 8 millones de personas. (Tabla 5.1.). Dichos pacientes se reclutaron para realizar un estudio multicéntrico y longitudinal de primeros episodios de psicosis de inicio temprano (*Child and Adolescent First Episode Study*, CAFEPS) diseñado para evaluar variables clínicas, neuropsicológicas, de neuroimagen, bioquímicas, y genéticas en primeros episodios de PIT. (Castro-Fornieles y cols., 2007). El periodo de reclutamiento duró desde Mayo del 2002 hasta Noviembre de 2005.

Tabla 5.1. Centros de reclutamiento de pacientes y controles del estudio CAFEPS
(adaptado de Castro-Fornieles y cols., 2007)

HOSPITAL	PACIENTES		CONTROLES	
	n	%	n	%
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid	40 (42)*	37.3	43	44.9
Hospital Clínic Universitari, Barcelona	27 (28)*	25.2	28	28.6
Hospital Santiago Apóstol, Vitoria	15	14.0	8	8.1
Hospital Niño Jesús, Madrid	11	10.2	3	3.1
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cantabria	8	7.4	11	11.2
Clínica Universitaria, Universidad de Navarra	6	5.6	5	5.1
TOTAL	107	100	98	100

* 3 pacientes incluidos en el estudio CAFEPS pero no incluidos en este trabajo por no disponer de batería neuropsicológica.

Definimos un primer episodio psicótico como la presencia de al menos un primer síntoma positivo con un periodo menor de seis meses de evolución desde su aparición hasta el momento de la inclusión en el estudio. El primer episodio psicótico fue evaluado utilizando la entrevista semi-estructurada *Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL / versión española) (Medicine, 1996) siguiendo criterios DSM-IV. Los participantes eran evaluados durante su primera hospitalización, siendo elegidos para participar en el estudio si cumplían los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad comprendida entre los 7 y los 17 años.
- Aparición del primer síntoma psicótico antes de los 18 años de edad, durante los seis meses previos a su inclusión en el estudio.
- Firma del consentimiento informado por padre o tutor legal.
- Hablar correctamente español.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Tener comorbilidad con un Trastorno del eje uno en el momento de inclusión en el estudio.

- Abuso o dependencia de sustancias (el consumo esporádico no se consideraba criterio de exclusión).
- Enfermedades neurológicas o médicas importantes.
- Historia de daño cerebral con pérdida de conciencia.
- Retraso mental.
- Trastornos del desarrollo.
- Embarazo o lactancia.

De un total de 144 pacientes que cumplían criterios de inclusión, seis rechazaron participar, tres no realizaron la exploración neuropsicológica debido a falta de colaboración y otros cuatro fueron excluidos porque presentaban comorbilidad con otros trastornos del Eje 1 (2 trastornos generalizados del desarrollo, 1 trastorno obsesivo-compulsivo, 1 psicosis tóxica).

Se establecieron tres categorías diagnósticas en el grupo de pacientes: esquizofrenia (n=34), trastorno bipolar (n =27) y otras psicosis (n=70), incluyendo esta última los siguientes diagnósticos: 10 trastornos esquizoafectivos, 12 trastornos esquizofreniformes, 25 psicosis no especificadas, 15 trastornos afectivos distintos del trastorno bipolar y 8 con otros diagnósticos (episodios reactivos breves y trastornos obsesivo-compulsivos con síntomas psicóticos).

A los 12 meses de seguimiento, se realizó nuevamente la entrevista diagnóstica K-SADS-PL para confirmar los diagnósticos realizados en la visita basal. Dicha entrevista pudo realizarse al 93% de los sujetos (121) y el diagnóstico se confirmó en el 73% de los casos, quedando los grupos diagnósticos distribuidos como sigue: esquizofrenia (n=42), trastorno bipolar (n =26) y otras psicosis (n=63). En aquellos casos en que el diagnóstico no pudo realizarse, se utilizó el diagnóstico basal para asignar a los pacientes a los distintos grupos.

5.1.1.1 Seguimiento longitudinal

De los 131 pacientes evaluados en la visita basal, disponemos de los datos de seguimiento longitudinal de 76 (58%), cuatro de los cuales no tienen la batería neuropsicológica completa por falta de colaboración. Esta discrepancia en el tamaño muestral entre las dos visitas se debe fundamentalmente a que muchos de los pacientes no habían cumplido los dos años de evolución en el momento de iniciar este trabajo. Los subgrupos diagnósticos (utilizando el diagnóstico realizado a los 12

meses) quedaron establecidos de la siguiente manera: esquizofrenia (n=22), trastorno bipolar (n =20) y otras psicosis (n=34).

5.1.2 Grupo control

Compuesto por 98 controles (62 varones, 36 mujeres) pareados en edad y género y reclutados de Institutos de Enseñanza Secundaria de la misma área geográfica que los pacientes. Después de un *screening* telefónico, los sujetos de este grupo fueron entrevistados por un psiquiatra mediante la entrevista semiestructurada K-SADS-PL para asegurar la ausencia de psicopatología psiquiátrica. Los controles recibían un incentivo económico por su colaboración.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad comprendida entre los 7 y 17 años.
- Hablar correctamente español.
- Firma del consentimiento informado por padre o tutor legal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Presentar un trastorno del eje I.
- Abuso de sustancias (el consumo esporádico no se consideraba criterio de exclusión).
- Enfermedades neurológicas o médicas importantes.
- Historia de daño cerebral con pérdida de conciencia.
- Retraso mental.
- Trastornos del desarrollo.
- Embarazo o lactancia.

De un total de 104 controles sanos reclutados inicialmente y que cumplían criterios de inclusión, 6 fueron excluidos porque cumplían criterios diagnósticos para trastornos del Eje I (2 Trastornos por déficit de atención e hiperactividad; 3 Trastornos de ansiedad y 1 Anorexia nerviosa).

5.1.2.1 Seguimiento longitudinal

En la evaluación de dos años, los sujetos fueron entrevistados de nuevo usando la K-SADS-PL para asegurar la ausencia de patología psiquiátrica. Del total de 98 controles participantes en la visita basal, sólo disponemos de los datos longitudinales de 56 (57%), cinco de los cuales no tiene la batería neuropsicológica completa por falta de colaboración, aunque se incluyeron en el análisis utilizando los datos disponibles.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, y de todos los hospitales que han participado en el mismo.

Se obtuvo consentimiento informado por escrito de los padres/tutores legales de los participantes y el asentimiento de los menores. Se ofreció la posibilidad de realizar todas aquellas preguntas que los participantes y/o sus tutores juzgasen necesarias y se garantizó la posibilidad de salir del estudio en el momento que lo consideraran, así como el trato confidencial de los datos de acuerdo con Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

5.2 VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

5.2.1 Evaluación clínica y sociodemográfica

El primer episodio de psicosis fue evaluado usando la entrevista clínica y diagnóstica semiestructurada *Kiddie-Sads- Present and Lifetime Versión* (K-SADS-PL / versión española) (Medicine, 1996). Esta escala también se utilizó para descartar la presencia del algún trastorno de los Ejes I y II en los sujetos del grupo control. La K-SADS-PL es una entrevista diagnóstica semiestructurada diseñada para evaluar episodios pasados y actuales de psicopatología en niños y adolescentes, siguiendo los criterios del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Dicha escala es administrada entrevistando tanto a los padres como al sujeto por separado, obteniendo una puntuación final que recoge todas las fuentes de información utilizadas. Los clínicos que administraron esta entrevista, recibieron previamente un entrenamiento específico en la misma.

La sintomatología se valoró al comienzo del estudio, en la 4ª semana tras su reclutamiento, mediante *The Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), versión española de Cuesta y Peralta (Peralta y cols., 1994). En esta entrevista se recogió la sintomatología más grave en el último mes. La PANSS es la escala más extendida para valorar psicopatología en esquizofrenia. Consta de 3 subescalas: síntomas positivos, síntomas negativos y psicopatología general. Si bien se trata de un instrumento cuya validez y fiabilidad ha sido ampliamente demostrada, y existen normas estandarizadas adaptadas a nuestro país para su administración y puntuación, los autores que han desarrollado la versión española recomiendan un entrenamiento exhaustivo en la administración y puntuación de esta escala para procurar la mayor validez y fiabilidad posible. Los clínicos que administraron la PANSS evaluaron de forma independiente 10 casos grabados en una cinta de vídeo. El cociente de correlación intraclase (ICC) fue mayor de 0.8 para la puntuación total, lo que garantiza que las evaluaciones psicopatológicas realizadas presentan una buena fiabilidad.

El estatus socioeconómico (ESE) parental fue valorado mediante la escala de Hollishead-Readlich que establece 5 niveles, siendo el 5 el más alto (fundamentalmente marcado por los estudios superiores de los padres) y el 1 el más bajo (cuya representación más clara estaría en la mayoría de los menores tutelados por los Servicios Sociales) (Hollingshead y cols., 1958).

Todas las pruebas clínicas fueron realizadas por psiquiatras familiarizados con la administración, de las entrevistas y escalas seleccionadas para realizar este estudio, en niños y adolescentes.

5.2.2 Medidas neuropsicológicas

La evaluación cognitiva se realizó mediante una batería de pruebas neuropsicológicas que evalúan aquellas funciones cognitivas cuya afectación ha quedado demostrada en la esquizofrenia: atención y procesamiento de información, memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo y, aprendizaje y memoria.

El tiempo total para la administración de la batería neuropsicológica fue aproximadamente de 2 horas para el grupo control. En el caso de los pacientes, la evaluación se dividió en al menos dos sesiones espaciadas en días diferentes. En cada sesión se realizaron los descansos necesarios para asegurar el mejor

rendimiento posible del sujeto. La evaluación neuropsicológica de los pacientes ingresados se llevó a cabo en los días precedentes al alta, o poco después de la misma, y una vez los pacientes estaban clínicamente estables, para procurar minimizar la interferencia en el rendimiento cognitivo de la psicopatología. Cuando ésta no permitía una evaluación cognitiva fiable, se aplazó la evaluación hasta que el sujeto estuviera en condiciones de participar y colaborar activamente con la evaluación, nunca superando un periodo mayor a las 8 semanas tras la inclusión en el estudio. Las evaluaciones fueron realizadas en su totalidad por neuropsicólogos previamente familiarizados con la administración y corrección de las pruebas neuropsicológicas, para lo que además realizaron un entrenamiento conjunto con el fin de homogeneizar al máximo los datos. En aquellos casos que la puntuación de una prueba neuropsicológica pudiera depender, aunque sólo parcialmente, del criterio del evaluador, se evaluó la fiabilidad inter-jueces mediante el cociente de correlación intraclass, obteniéndose valores mayores de 0,95 en todos los instrumentos.

A continuación, se detalla la batería neuropsicológica empleada, agrupando las pruebas en base a la función cognitiva para cuya evaluación se ha diseñado. En el Anexo 2 se pueden consultar las hojas de registro de cada una de ellas.

5.2.2.1 Atención y procesamiento de Información

Test de Trazado, Parte A

El test de trazado o *Trail Making Test* (TMT) consta de dos partes: A y B. Es una prueba incluida en la batería de evaluación neuropsicológica de *Halstead-Reitan* (Reitan, 1979), aunque originalmente fue parte del *Army Individual Test Battery* (Battery, 1944). La parte A consta de una hoja de papel tamaño DIN A-4 en la que los números del 1 al 25 se encuentran repartidos aleatoriamente dentro de unos círculos. Se pide al sujeto que una los círculos siguiendo el orden de los números lo más rápido posible. Las instrucciones y normas de corrección seguidas en el presente estudio son aquellas facilitadas por Reitan (Reitan, 1979), y aunque no se contabilizan los errores, cuando éstos ocurren, se llama la atención al sujeto sobre los mismos para que rectifique, incrementándose el tiempo total empleado en la aplicación. De esta forma, la puntuación que ofrece esta prueba es el tiempo total en segundos empleado en completar la tarea.

La realización del TMT-A implica funciones tales como la atención, escaneamiento visual, procesamiento de información y velocidad de coordinación visuo-motora. El rendimiento de esta prueba está condicionado por variables sociodemográficas, tales como edad y nivel educativo (para una revisión, véase: (Mitrushina y cols., 1999).

Dígitos del WAIS-III, orden directo

La prueba de Dígitos es un subtest de la tercera edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III). Consta de dos partes, Dígitos en orden directo y Dígitos en orden inverso. Aunque la administración de las dos partes es consecutiva, las puntuaciones se han separado, dado las diferencias en la naturaleza de las funciones cognitivas implicadas. En la parte de orden directo, el sujeto ha de repetir una secuencia de números facilitada oralmente por el examinador. La prueba empieza con una secuencia de tan sólo dos dígitos, y finaliza cuando el sujeto no repite correctamente los dos ensayos de un ítem, es decir, ensayos con la misma cantidad de dígitos. La prueba ofrece una medida de la amplitud atencional auditiva del sujeto.

Stroop, Interferencia

El *Test de Stroop* consta de tres partes que miden la velocidad para a) leer nombres de colores; b) denominar colores; y c) denominar colores en los que se han impreso nombres de colores incongruentes (es decir, no coincide el nombre del color escrito con el color de la tinta en el que éste se ha escrito). Para este estudio se ha empleado la versión de Golden (Golden, 2001), que consiste en tres folios tamaño DIN-A4 en cada una de las cuales se presenta 100 ítems distribuidos en cinco columnas de 20 ítems cada una. En la primera parte, o primera página, se presentan aleatoriamente las palabras "rojo", "verde" y "azul" impresas en tinta negra. La segunda página o segunda parte consiste en bloques de letras "x" (XXXX) impresas en rojo, verde o azul. La tercera página contiene nombres de colores impresos en una tinta cuyo color no coincide con la palabra impresa (ej., la palabra *rojo* escrita en tinta verde). En la primera parte se pide al sujeto que empezando desde la arriba a la izquierda y en sentido vertical lea en voz alta los nombres de los colores tan rápido como le sea posible (puntuación P). En la segunda parte se pide al sujeto que empezando desde la arriba a la izquierda y en sentido vertical diga en voz alta el color de los bloques de letras "x" tan rápido como le sea posible (puntuación C). En la tercera parte, se mide la velocidad para nombrar el color de la tinta con la que se ha impreso nombres de

colores incongruentes (puntuación PC). Esta parte, denominada efecto *Stroop* o de interferencia, requiere la inhibición de una respuesta sobreaprendida (lectura) a favor de una respuesta menos corriente, además de mantener un patrón de acción ante la constante interferencia de otros estímulos. El sujeto tiene 45 segundos para realizar cada una de estas tres tareas. El examinador registra el número de ítems completados en ese tiempo.

Teniendo en cuenta las puntuaciones obtenidas en cada tarea, se calculó el factor interferencia [*Stroop* Interferencia (*Stroop-I*)]. Esta puntuación es un índice de la capacidad para inhibir la respuesta dominante y automática, y es la considerada como medida de atención selectiva (Lowe y cols., 1982; Bate y cols., 2001). La fórmula para el cálculo de esta puntuación es la siguiente:

$$\text{Interferencia} = PC - PC', \text{ donde } PC' = \frac{C \times P}{C + P}$$

5.2.2.2 Memoria de trabajo

Dígitos del WAIS-III, orden inverso

Inmediatamente después de administrar Dígitos en orden directo, se administra Dígitos en orden inverso. Esta vez, se pide al sujeto que reproduzca en orden inverso los números que el examinador presenta oralmente. Así pues, no sólo requiere de la amplitud atencional auditiva del sujeto, sino también de la habilidad de éste para manipular material mientras lo retiene en el almacén o bucle fonológico, habilidad ésta definida como memoria de trabajo u operativa.

Letras y números del WAIS-III

La prueba de Letras y números, creada por Gold et al (Gold y cols., 1997), es uno de los subtest del subíndice de memoria de trabajo del WAIS-III. Consta de 21 ítems de números y letras que el examinador facilita oralmente al sujeto, el cual ha de ordenarlos secuencialmente, primero los números de menor a mayor, y luego las letras por orden alfabético. Tras dar las instrucciones y antes de comenzar la prueba se aplican cinco ítems de práctica durante los cuales el examinador corrige los errores cometidos por el sujeto, asegurándose de que éste comprende la naturaleza de la tarea.

5.2.2.3 Funciones ejecutivas

Test de Trazado, Parte B

La parte B del test de trazado (TMT-B) consta de una hoja de papel tamaño DIN A-4 en la que los números del 1 al 13 y las letras de la A a la L se encuentran repartidos aleatoriamente dentro de unos círculos. Se pide al sujeto que una lo más rápido posible los círculos con trazos, alternando un número y una letra, de tal manera que los números siguen un orden ascendente y las letras un orden alfabético (la serie quedaría: 1-A-2-B...13). Al igual que para el TMT-A, las instrucciones y normas de corrección seguidas en el presente estudio son aquellas facilitadas por Reitan (Reitan, 1979) y que, aunque no contabiliza los errores cuando éstos ocurren, se llama la atención al sujeto sobre los mismos, para que rectifique, incrementándose el tiempo total empleado en la aplicación. Así pues, la puntuación que ofrece esta prueba es el tiempo total en segundos empleado en completar la tarea.

La realización del TMT-B implica además de la atención, búsqueda visual de estímulos, procesamiento de información y velocidad de la coordinación visomotora (funciones también implicadas en la realización del TMT-A), la habilidad para alternar entre dos series, esto es: flexibilidad y control ejecutivo. Al igual que en el TMT-A, el rendimiento en esta prueba está condicionado por variables sociodemográficas, tales como edad y nivel educativo (para una revisión, véase Mitrushina y cols., 1999).

Wisconsin Card Sorting Test

En el presente estudio se ha empleado la versión estandarizada y validada en nuestro país del test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test; WCST) (Heaton y cols., 2001). El WCST consta de dos bloques de sesenta y cuatro tarjetas-respuesta y cuatro tarjetas-estímulo, colocadas frente al sujeto. Las tarjetas-estímulo contienen en este orden: a) un triángulo rojo; b) dos estrellas verdes; c) tres cruces amarillas; y d) cuatro círculos azules. En las tarjetas-respuesta se representan un número variable (una, dos, tres o cuatro) de figuras de diversas formas (triángulos, estrellas, cruces o círculos) y colores (rojo, verde, amarillo o azul). Las tarjetas-respuesta de cada bloque están numeradas para asegurar el mismo orden de presentación en todos los casos. Siguiendo este orden se garantiza que en la presentación no aparezcan tarjetas consecutivas con el mismo color, forma o número de elementos. Antes de comenzar se instruye al sujeto para que empareje cada una

de las tarjetas-respuesta con una de las tarjetas-estímulo, colocando aquéllas debajo de éstas. En las instrucciones, el examinador explica al sujeto que no puede decirle el principio de emparejamiento, y que ante cada respuesta del sujeto, únicamente responderá si el emparejamiento es o no correcto. Cada vez que el sujeto produzca un emparejamiento incorrecto, no podrá rectificar su respuesta y habrá de seguir con la siguiente tarjeta-respuesta. Al comienzo de la prueba, el principio correcto de emparejamiento es el color. Tras diez aciertos consecutivos se considera completada esa categoría y sin previo aviso el criterio de emparejamiento correcto pasa a ser la forma. Otra vez, tras diez emparejamientos correctos consecutivos, cambia el criterio, siendo ahora el número de figuras el principio de emparejamiento. Esta secuencia de Color-Forma-Número se repite una segunda vez, pudiendo completarse un total de seis series, denominadas categorías. La prueba concluye cuando el sujeto completa las seis categorías. Caso de no completarlas, finaliza cuando se acaben las 128 tarjetas-respuesta. Es primordial durante la realización de la prueba que el examinador no dé ninguna indicación sobre cómo completar la prueba, es decir, sobre las categorías de emparejamiento, o los cambios entre ellas. Se considera error perseverativo cuando el emparejamiento se realiza siguiendo un principio que ya ha demostrado ser erróneo. La prueba ofrece varias puntuaciones, de las que se analizaron: número de categorías completas y porcentaje de errores perseverativos.

Dada la naturaleza de la prueba, su resolución efectiva implica los siguientes procesos: a) formación de conceptos; b) pasar flexiblemente de una actitud conceptual a otra en función de las demandas del ambiente (*feedback*); c) vencer la inercia creada por la serie de respuestas consecutivas correctas; y d) no perder el principio de clasificación correcto adoptado ante la presencia de estímulos que provocan interferencia. En definitiva, se trata de una tarea de resolución de problemas novedosos, que a su vez implica una atención sostenida, un buen funcionamiento del control ejecutivo y de la memoria de trabajo y una buena adaptación social, incluyendo en ésta la resistencia a la frustración.

Test de Asociación Controlada de Palabras

El Test de Asociación Controlada de Palabras es una prueba de fluidez verbal, comúnmente referida como FAS, dado que estas tres letras se emplean generalmente como clave fonética para la producción de respuestas. Esta prueba fue diseñada por el grupo de Benton (Benton y cols., 1989) como parte de su batería de evaluación de la

afasia. Las letras tradicionalmente empleadas (F-A-S) fueron elegidas por la frecuencia de palabras en inglés que comienzan por cada letra, siendo esta frecuencia decreciente a lo largo de las diferentes letras. Como parte de su intento por hacer una batería plurilingüe los autores propusieron el empleo de diferentes letras para diversos idiomas como el francés, alemán, italiano y español, teniendo en cuenta la frecuencia de las palabras que comienzan por cada letra en cada idioma. En base a este argumento, para nuestro estudio se emplearon las letras P, T y M, respectivamente. La realización de la prueba requiere que el sujeto produzca durante un minuto tantas palabras como sea capaz que comiencen por una letra, a excepción de nombres propios o derivados de una palabra previamente dicha. El examinador registra cada una de las palabras y anota el número de respuestas correctas producidas para cada letra. Tras las letras, se administra una categoría semántica, nombres de animales, que pueden comenzar por cualquier letra. Se derivaron dos puntuaciones de la prueba. La primera, relacionada con la fluidez verbal fonética (resultado de la suma aritmética de los tres primeros ensayos) y una segunda puntuación relacionada con la fluidez semántica derivada del cuarto ensayo.

El FAS es una prueba de fluidez verbal que se emplea comúnmente para la evaluación de aspectos relacionados con las funciones ejecutivas, como la búsqueda activa de información, ya que se ha demostrado que pacientes con lesiones frontales presentan un rendimiento en esta prueba sensiblemente inferior a sujetos sanos (Lezak, 1995). La realización de esta prueba requiere que el sujeto organice la producción de palabras semánticamente relacionadas.

5.2.2.4 Aprendizaje y memoria

Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense

El Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC; Benedet y cols., 1998) es la adaptación a nuestro país del *California Verbal Learning Test* (Delis y cols., 1987). El TAVEC consta de una lista de 16 palabras agrupables en cuatro categorías semánticas. Al comienzo de la prueba se informa al sujeto de que se le va a leer una lista de palabras (lista diana), y que acto seguido se le va a pedir repetir tantas como recuerde. El examinador registra todas las palabras que reproduce el sujeto. Este proceso se repite durante cinco veces, lo que proporciona una curva de aprendizaje. Tras el quinto ensayo, se le lee una nueva lista de palabras (lista de interferencia), también de 16 palabras agrupables en cuatro categorías semánticas, y se registra

cuantas palabras recuerde de esta nueva lista. Acto seguido, se pide al sujeto que diga todas las palabras que recuerde de la primera lista (recuerdo libre a corto plazo), y tras ello se le facilita cada una de las cuatro claves semánticas en las que ésta se puede agrupar, registrando las palabras producidas tras cada clave (recuerdo con claves a corto plazo). Tras veinte minutos realizando otras pruebas que no impliquen material verbal, ni tareas de aprendizaje o memoria, se le vuelve a pedir que reproduzca todas las palabras que recuerde de la primera lista, primero sin claves (recuerdo libre a largo plazo), y luego con las claves semánticas (recuerdo con claves a largo plazo). Finalmente, se le lee una lista de cuarenta y cuatro palabras que incluyen: a) las 16 palabras de la lista diana; b) dos palabras de cada una de las categorías semánticas que comparten la lista diana y la lista de interferencia; c) dos palabras de cada una de las categorías semánticas específicas de la lista de interferencia; d) una palabra "prototípica" (es decir, de entre las de más elevada frecuencia de uso) de cada una de las cuatro categorías semánticas que integran la lista diana; e) ocho palabras (dos por categoría semántica) relacionadas sólo fonéticamente con otras tantas palabras de la lista diana; y f) ocho palabras no relacionadas con ninguna lista. A cada palabra, el sujeto ha de responder "sí" o "no" dependiendo de si considera que dicha palabra pertenecía o no a la lista diana. Se registra tanto el número de aciertos como de falsos positivos. Esta estructura de la prueba permite distinguir los tres procesos básicos implicados en el sistema mnésico, a saber: codificación, almacenamiento y recuperación.

Las puntuaciones incluidas en los análisis de este trabajo fueron: Aprendizaje de la lista A (5 ensayos), recuerdo libre a corto y largo plazo, y reconocimiento.

5.2.2.5 Signos neurológicos menores

La presencia y gravedad de SNM fue evaluada mediante la *Neurological Evaluation Scale* (NES) (Buchanan y cols., 1989), una escala clínica estructurada, cuya aplicación dura unos 35 minutos, diseñada para complementar la exploración neurológica tradicional en la evaluación de los déficit neurológicos presentes en la esquizofrenia.

La escala consta de 26 ítems, de los cuales 14 son evaluados y puntuados separadamente para ambas partes del cuerpo. Dichos ítems se distribuyen en tres subescalas principales: "Integración sensorial", "Coordinación motora" y "Secuenciación de actos motores complejos" y una subescala extra que evalúa memoria a corto plazo, dominancia cerebral, reflejos primitivos (*release frontal signs*) y

anomalías en el movimiento de los ojos (subescala “Otros”). Dichas subescalas se corresponden con áreas funcionales de interés que aparecen afectadas en la mayor parte de los estudios sobre el tema. En la tabla 5.2 aparecen los ítems integrantes de cada una de las escalas.

Cada ítem es puntuado en una escala de 0 a 2, donde 0 se asigna cuando no hay déficit, 1 cuando el déficit es moderado y 2 cuando el déficit es grave, excepto para los reflejos de hociqueo y chupeteo, que se puntúan con 0 en caso de que no aparezcan y con 2 en caso de que sí.

Como puntuaciones totales, la escala permite distinguir entre Total de Signos y Puntuación total. A mayor puntuación en la escala y mayor número de signos, peor funcionamiento neurológico.

Tabla 5.2. Composición de las Subescalas de la *Neurological Evaluation Scale* (NES).

Integración sensorial	Coordinación motora	Secuenciación de actos motores complejos	Otros
<ul style="list-style-type: none"> • Integración Audiovisual • Esteroagnosia • Grafestesia • Extinción • Confusión derecha-izquierda * 	<ul style="list-style-type: none"> • Marcha en Tamden • Disdiadocinesia • Oposición dedo-pulgar • Test del dedo-nariz 	<ul style="list-style-type: none"> • Puño-anillo • Puño-canto-palma • Test de Ozeretski • Golpes rítmicos B 	<ul style="list-style-type: none"> • Flapping espontáneo • Romberg • Temblor • Memoria • Golpes rítmicos A • Movimientos en espejo • Sincinesia • Convergencia • Impersistencia • Reflejos
5 ítems	4 ítems	4 ítems	10 ítems

* Ítem no incluido en la puntuación total de la escala.

Al igual que con el resto de la batería neuropsicológica, las evaluaciones fueron realizadas en su totalidad por neuropsicólogos previamente familiarizados con la administración y corrección de la escala, para lo que además realizaron un entrenamiento conjunto con el fin de homogeneizar al máximo la recogida de datos. El cociente de correlación intraclase (ICC) para la puntuación total de las NES entre todos los evaluadores que participaron en la recogida de datos se encuentra entre 0.80 y 1.

5.2.2.6 Elaboración de puntuaciones z

Las puntuaciones directas de la totalidad de las pruebas que forman la batería neuropsicológica aplicada en este trabajo se transformaron a puntuaciones estándar, también denominadas puntuaciones z. Esta transformación es necesaria ya que la batería está compuesta por pruebas individuales cuyos resultados no se expresan en la misma escala, y por lo tanto la interpretación de los resultados sería muy complicada. Actualmente no existe ninguna batería de pruebas que proporcione la información completa y adecuada del funcionamiento cognitivo global de una persona. Por lo tanto, con frecuencia se administran pruebas aisladas que evalúan diferentes aspectos del funcionamiento cognitivo y que han sido elaboradas en diferentes momentos y lugares, para diferentes propósitos, con diferentes poblaciones y diferentes sistemas de corrección y clasificación. De forma global, conforman un agregado no sistematizado de pruebas estandarizadas eficaces a la hora de determinar el grado de afectación de áreas cognitivas específicas, pero cuyos resultados no son comparables entre sí. Así, para realizar las comparaciones adecuadas entre las diferentes medidas de funcionamiento cognitivo y poder determinar correctamente el perfil cognitivo del individuo, es necesario convertir los resultados de las diferentes pruebas a una escala con unidades idénticas. Una escala que sirva como “*lingua franca*”, permitiendo la comparación directa entre diferentes medidas.

Este estudio cuenta con un grupo de población sana de características sociodemográficas similares a las del grupo clínico. Por ello, el grupo control se estableció como grupo de referencia frente al que se compararon las puntuaciones directas de cada sujeto. Este método permite establecer de forma fiable el grado de afectación de cada sujeto (cómo de bien o mal ha realizado la prueba).

El cálculo de la puntuación z se realiza restándole a la puntuación directa (PD) obtenida por un sujeto, la media (M) obtenida por el grupo control, y dividiendo el resultado por las desviaciones estándar (DE) también del grupo control.

$$z = \frac{PD - M}{DE}$$

La media de la curva normal se establece en 0 y la DE tiene un valor de 1. Así, una puntuación negativa indica que la puntuación directa está por debajo de la media y positiva por encima de la misma. El valor absoluto indica en qué medida la puntuación de una persona se aleja de la media. Si esta puntuación coincidiera con la media del grupo control, la z sería 0 y cuanto mayor es este valor, indica un mayor distanciamiento de la media. Las puntuaciones de las pruebas TMT A y B (segundos empleados en completar la tarea), el porcentaje de errores perseverativos del WCST y las puntuaciones de la escala NES fueron invertidas, ya que en su forma original, una mayor puntuación es indicativa de un peor rendimiento. De esta forma, valores por debajo de 0 indican siempre un rendimiento cognitivo desfavorable. Siguiendo estudios que utilizan las funciones cognitivas como posibles marcadores endofenotípicos de esquizofrenia en estudios genéticos (Gur y cols., 1994; Egan y cols., 2001), en este trabajo se considera las puntuaciones por debajo de una desviación estándar del grupo de referencia ($z < -1$) indicativas de presencia de alteración. Además, la conversión de las puntuaciones directas a puntuaciones z permitió también establecer el cálculo de puntuaciones globales de las diferentes áreas cognitivas: atención y procesamiento de la información, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y aprendizaje y memoria. El cálculo de estas puntuaciones se llevó a cabo mediante la media aritmética de las puntuaciones z obtenidas en cada una de las pruebas que evalúan cada función, con lo que el resultado es otra puntuación z de media 0 y desviación estándar, 1.

También se estableció para los diferentes subgrupos de pacientes una medida de deterioro cognitivo global medio, derivada de la media aritmética de las puntuaciones z obtenidas por cada individuo.

5.3 REGISTRO DE LA DOSIS DE MEDICACIÓN

La medicación administrada a los pacientes durante el estudio, fue registrada y subdividida en los siguientes grupos (ver apartado de resultados 6.2): antipsicóticos,

antidepresivos, benzodiacepinas, eutimizantes (Sal de Litio, Oxcarbacepina y Valproato Sódico) y anticolinérgicos (Biperideno).

En el caso de los fármacos antipsicóticos, se empleó la dosis equivalente de clorpromazina para homogeneizar este dato y facilitar las comparaciones de esta variable entre los subgrupos diagnósticos. Para realizar las transformaciones de las cantidades prescritas a dosis equivalentes de clorpromazina, se utilizaron los baremos de conversión propuestos por Semple (Semple, 2005). Las equivalencias se resumen en la tabla 5.3.

La transformación de la medicación antipsicótica en estas unidades de medida estándar (dosis equivalente de clorpromazina) es un procedimiento aceptado, reconocido y de amplio uso en investigación (Semple, 2005), que nos permite homogeneizar esta variable y realizar el análisis relativo a la contribución o influencia de la misma en el rendimiento cognitivo de los pacientes medicados.

En el caso de las otras medicaciones prescritas en nuestra muestra (muy escasas y heterogéneas) no se realizó ninguna transformación debido a que no existe un conversor global que permita homogeneizar las dosis.

Tabla 5.3. Tabla de equivalencias de medicación antipsicótica en dosis de Clorpromazina.

Antipsicóticos		DOSIS mg	DOSIS Equivalente de Clorpromazina
Primera generación	Clorpromazina	1 mg	1 mg
	Flufenazina	1 mg	80 mg
	Haloperidol	1 mg	53,33 mg
	Tioridazina	1 mg	1,07 mg
	Zuclopentixol	1 mg	4 mg
Segunda generación	Aripiprazol	1 mg	13,99 mg
	Clozapina	1 mg	1,07 mg
	Olanzapina	1 mg	16 mg

	Quetiapina	1 mg	0,80 mg
	Risperidona	1 mg	80 mg
	Ziprasidona	1 mg	2 mg

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.4.1 Análisis de los datos transversales

La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se estudió mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, además de con pruebas gráficas. En los casos en los que la variable no se distribuía de forma normal y como medida de precaución, se realizaron análisis exploratorios tanto con pruebas paramétricas como no paramétricas. En todos los casos, los resultados fueron equivalentes en lo que se refiere a la significación estadística. Basándonos en estos datos y en estudios previos que encuentran diferencias significativas en variables cognitivas con tamaños muestrales parecidos al nuestro ($n \geq 20$), decidimos utilizar pruebas paramétricas en todos los casos.

A lo largo de todo el trabajo, las variables cualitativas se expresarán como frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se expresarán como media aritmética y desviación estándar (DE).

Para comparar los datos sociodemográficos y clínicos entre pacientes y controles se utilizaron las siguientes pruebas: *t* de Student para dos muestras independientes para comparar las variables continuas. En el caso de comparar más de dos grupos, se realizó un Análisis de Varianza de una cola (ANOVA) y el test de *Bonferroni* como análisis *post-hoc* cuando aparecieron diferencias significativas. Para comparar variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrado (comparación de dos grupos) y *Kruskal Wallis* (comparación de más de dos grupos). Para variables ordinales, se utilizaron la U de *Mann-Whitney* (comparación de dos grupos) y *Kruskal Wallis* (comparación de más de dos grupos). Puesto que los grupos no estaban totalmente pareados en años de educación y estatus socioeconómico, se realizaron análisis adicionales para controlar el efecto de estas variables en los casos en que fue necesario (ver tabla 6.1).

Para medir las diferencias entre pacientes y controles y entre los distintos subgrupos diagnósticos en cuanto a los datos clínicos y neuropsicológicos, se realizó un Análisis

de la Covarianza Multivariante (MANCOVA), usando el estatus del sujeto (paciente/control) o el subgrupo diagnóstico (esquizofrenia, trastorno bipolar, otras psicosis y controles) como factores fijos, las puntuaciones z de cada prueba o dominio cognitivo como variables dependientes, y el estatus socioeconómico parental, los años

de educación y la PANSS a dos años como covariables. Finalmente, cuando los resultados del MANCOVA arrojaron una asociación significativa ligada al factor fijo, se realizó la corrección por comparaciones múltiples de *Bonferroni* y el test de *Bonferroni* como análisis *post-hoc*.

Las posibles asociaciones entre el funcionamiento neuropsicológico y el tratamiento antipsicótico (equivalencias de clorpromazina) o sintomatología fueron analizadas mediante el Test de Correlación de *Pearson*.

5.4.2 Análisis de los datos longitudinales

Para evaluar los cambios en el funcionamiento cognitivo a lo largo de los dos años de seguimiento, se utilizó un Análisis de la Varianza (ANOVA) de medidas repetidas, siendo el tiempo de evolución la medida repetida. Para comprobar si la evolución de la cognición era diferente en función del grupo al que pertenecía el sujeto, se estudió la interacción tiempo-grupo obtenida con el ANOVA. Por último, para controlar el efecto de posibles cambios en la sintomatología sobre la evolución en la cognición, se introdujeron los cambios en la escala PANSS (PANSS total a las cuatro semanas menos PANSS total a los dos años) como covariable. En todos los análisis, cuando se encontraron diferencias significativas, se aplicó la corrección por comparaciones múltiples de *Bonferroni*. En los análisis longitudinales sólo se incluyeron los pacientes que terminaron el seguimiento y que por tanto tenían tanto la medida basal, como la obtenida a los dos años.

Para realizar todos los análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 13.0) (Norusis, 2006).

En todos los test se consideró un nivel de significación del 0,05.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

En la evaluación neuropsicológica basal, se incluyeron en el estudio 131 niños y adolescentes con un primer episodio psicótico y 98 controles sanos. Las características sociodemográficas de ambos grupos se recogen en la Tabla 6.1. No aparecieron diferencias significativas en edad, género y raza. Dado que los pacientes presentaron un estatus socio-económico (ESE) significativamente más bajo que los controles, así como menos años de educación, se consideró el efecto de estas variables en los análisis posteriores entre ambos grupos.

Las características sociodemográficas de cada subgrupo diagnóstico también pueden verse en la Tabla 6.1. No se observaron diferencias significativas en las variables edad, género, raza y años de educación entre los grupos control, esquizofrenia, bipolar y otras psicosis. Los subgrupos de pacientes “esquizofrenia” y otras psicosis, presentaron un ESE significativamente inferior al de los adolescentes sanos. Dado que existen diferencias en ESE entre subgrupos, se consideró el posible efecto de esta variable a la hora de realizar los análisis posteriores.

Tabla 6.1. Características sociodemográficas de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico divididos por subgrupos diagnósticos y niños y adolescentes sanos

	Controles	Pacientes 1 ^{er} EP	Análisis controles frente pacientes	Esquizofrenia	Bipolar	Otras psicosis	Análisis entre todos los grupos
N	98	131	---	42 (32%)	26 (19%)	63 (48%)	---
Edad (rango 9-17)	15,17 ± 1,93	15,51 ± 1,71	$t(227)=1,650$ $p=0,100$	15,58 ± 1,90	15,81±1,54	15,47±1,69	$F(3)=1,136$ $p= 0,335$
Género Mujer Hombre	37 (38%) 61 (62%)	41 (31%) 90 (69%)	$\chi^2 (1)=1,041$ $p=0,308$	8 (23, 5%) 26 (76, 5%)	9 (33%) 18 (67%)	24 (34%) 46 (66%)	$\chi^2 (3)=2,27$ $p=0,518$
Raza * C NA NC H O	91 1 0 5 1	112 1 2 10 6	$\chi^2 (4)=4,754$ $p=0,314$	28 0 0 3 3	23 1 0 3 0	61 0 2 4 3	$\chi^2 (3)=3,77$ $p=0,287$
Años de educación	8,84 ± 1,86	8,35 ± 1,81	$t(227)=1,98$ $p=0,048$	8 ± 1,80	8,77 ± 1,71	8,37 ± 1,85	$F(3) = 2,226$ $p=0,086$
ESE 1 2 3 4 5	11 23 26 10 28	27 37 31 19 17	$U=5101$ $P= 0,006$	9 10 5 6 4	2 10 6 6 3	16 17 20 7 10	$\chi^2 (3)=8,54$ $p=0,036^a$

* C: Caucasiano; NA: Negro Africano; NC: Negro Caribeño; H: Hispano; O:Otros.

^a U-Mann-Whitney: Diferencias significativas entre controles y esquizofrenia ($U=1235,5$; $p=0,022$) y controles y “otras psicosis” ($U=2705,5$; $p=0,017$)

6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La evolución media de la enfermedad fue de $19,17 \pm 21,28$ semanas, entendida ésta como el tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma psicótico positivo y la realización de la visita basal. Las características sintomatológicas de la muestra se recogen en la Tabla 6.2. La duración media del tratamiento farmacológico, entendida como el tiempo transcurrido entre la primera prescripción de antipsicóticos y la realización de la visita basal fue de $6,45 \pm 12,55$ semanas. Una descripción detallada de la medicación administrada durante el estudio se presenta en las Tablas 6.3. y 6.4. Todos los pacientes recibían antipsicóticos de segunda generación (ASG) en el momento del comienzo del estudio, salvo en dos casos en los que simultáneamente se administró un antipsicótico de primera generación (APG) (haloperidol y clorpromazina) y tres en los que no se administró ningún antipsicótico. Además, se registraron 19 casos en los que se combinó simultáneamente el uso de dos ASG. No se observaron diferencias entre los diferentes subgrupos diagnósticos en la dosis media del tratamiento antipsicótico diaria [$F(2)=1,271$; $p=0,284$].

En la visita de dos años, todos los pacientes recibían ASG en el momento de la evaluación neuropsicológica, a excepción de cinco casos en los que simultáneamente se administró un APG (haloperidol $n=2$, clorpromazina $n=2$ y zuclopentixol $n=1$) y 16 en que no recibían tratamiento antipsicótico en ese momento. En el caso de 6 pacientes se combinó simultáneamente el uso de dos ASG. No se observaron diferencias entre los diferentes subgrupos diagnósticos en la dosis media del tratamiento antipsicótico diaria [$F(2)=2,644$; $p=0,080$].

Tabla 6.2. Descripción de la sintomatología de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico divididos por subgrupos diagnósticos

PANSS BASAL	Esquizofrenia (n=42)	Bipolar (n=26)	Otras psicosis (n=63)	Análisis
Positivo	24,73 ± 5,95	25,69 ± 6,97	23,63 ± 6,26	$F(2)=1,066$ $p= 0,347$
Negativo	22,30 ± 8,78	18,42 ± 9,18	20,47 ± 8,46	$F(2)=1,624$ $p= 0,201$
General	44,83 ± 8,54	46,23 ± 12,04	45,31 ± 10,96	$F(2)=0,143$ $p= 0,867$
Total	91,88 ± 16,03	90,34 ± 22,67	89,42 ± 20,30	$F(2)=0,198$ $p= 0,820$
PANSS 2 AÑOS	Esquizofrenia (n=22)	Bipolar (n=20)	Otras psicosis (n=34)	Análisis
Positivo	13,88 ± 7,56	10,94 ± 3,63	12,31 ± 5,83	$F(2)=1,221$ $p= 0,301$
Negativo	19,60 ± 7,23	10,35 ± 2,99	13,86 ± 6,04	$F(2)=13,19$ $p= 0,000^a$
General	31,19 ± 11,23	23,94 ± 6,14	28,89 ± 9,23	$F(2)=3,086$ $p= 0,050^b$
Total	64,92 ± 24,50	45,23 ± 11,16	55,07 ± 17,69	$F(2)=5,552$ $p= 0,006^c$

^a Diferencias significativas entre esquizofrenia y trastorno bipolar ($p= 0,000$) y esquizofrenia y otras psicosis ($p= 0,001$)

^b Diferencias significativas entre esquizofrenia y trastorno bipolar ($p= 0,047$)

^c Diferencias significativas entre esquizofrenia y trastorno bipolar ($p= 0,004$)

Tabla 6.3. Descripción del tratamiento farmacológico en la visita basal de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico divididos por subgrupos diagnósticos

Tratamiento Farmacológico basal	Pacientes 1 ^{er} EP (n=131)	Esquizofrenia (n=42)	Bipolar (n=26)	Otras psicosis (n=63)
Antipsicóticos				
Quetiapina	33 (25%)	7 (17 %)	10 (38%)	16 (25 %)
Olanzapina	31 (24%)	9 (21%)	6 (23%)	16 (25%)
Risperidona	75 (57%)	21 (50%)	15 (58%)	39 (62%)
Clorpromazina	1 (0, 7%)	-	-	1 (1, 5%)
Haloperidol	3 (2%)	2 (5%)	-	1 (1, 5%)
Ziprasidona	3 (2%)	-	-	3 (5%)
Aripiprazol	2 (1, 5%)	-	1(4%)	1 (1, 5%)
Ninguno	3 (2%)	1 (2%)	1(4%)	1 (1, 5%)
Equivalencia clorpromazina (mg/día)*	267,55 ± 180, 83	309, 79 ± 234, 64	249, 92 ± 150, 59	253, 17 ± 158, 65
OTRA MEDICACIÓN				
Antidepresivos	19 (14, 5%)	4 (9,5%)	6 (23%)	9 (14 %)
Benzodiacepinas	49 (37%)	12 (28, 5%)	6 (23%)	31 (49%)
Eutimizante	17 (13%)	1 (2%)	7 (27%)	9 (14%)
Anticolinérgicos	17 (13%)	4 (9,5%)	4 (15%)	9 (14%)

*. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos [F (2)=1,271; $p=0,284$].

Tabla 6.4. Descripción del tratamiento farmacológico en la visita de dos años de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico divididos por subgrupos diagnósticos

Tratamiento Farmacológico 2 años	Pacientes 1 ^{er} EP (n=76)	Esquizofrenia (n=22)	Bipolar (n=20)	Otras psicosis (n=34)
Antipsicóticos				
Quetiapina	16 (21%)	1 (4, 5 %)	9 (45%)	6 (18%)
Olanzapina	12 (16%)	3 (14%)	3 (15%)	6 (18%)
Risperidona	19 (25%)	8 (36%)	2 (10%)	9 (26%)
Clorpromazina	2 (3%)	-	1(5%)	1 (3%)
Haloperidol	2 (3%)	1 (4, 5 %)	-	1 (3%)
Ziprasidona	4 (5%)	-	-	4 (12%)
Aripiprazol	7 (9%)	1 (4, 5 %)	4 (20%)	2 (6%)
Amisulpiride	2 (3%)	1 (4, 5 %)	-	1(3%)
Clozapina	7 (9%)	4 (18%)	-	3 (9%)
Zuclopentixol	1 (1%)	-	-	1(3%)
Ninguno	16 (21%)	7 (32%)	3 (15%)	6 (18%)
Equivalencia clorpromazina (mg/día)*	293,70 ± 319,81	440, 57 ± 499, 76	231,14 ± 198, 90	238, 56 ± 189, 02
OTRA MEDICACIÓN				
Antidepresivos	5 (6, 5 %)	2 (9%)	2 (10%)	1 (3%)
Benzodiacepinas	3 (4%)	2 (9%)	-	1 (3%)
Eutimizante	10 (13%)	1 (4, 5 %)	5 (25%)	4 (12%)
Anticolinérgicos	4 (5%)	-	1 (5%)	3 (9%)

* No se detectaron diferencias significativas entre los grupos [F (2)=2,644; p=0,080].

6.3 CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES Y CONTROLES

6.3.1 Evaluación basal

La batería neuropsicológica fue completada por los 98 controles. En el caso de los pacientes, 130 completaron la evaluación y uno de ellos realizó toda la batería menos la escala NES por falta de colaboración. En la Tabla 6.5 se muestran con carácter descriptivo las medias de las puntuaciones directas obtenidas en las distintas pruebas neuropsicológicas por el grupo de niños y adolescentes con primer episodio psicótico y controles sanos.

La Tabla 6.6 muestra la media de las puntuaciones z de ambos grupos y el resultado del análisis estadístico de las diferencias entre los grupos. Como explicamos anteriormente (apartado 5.2.2.6) el cálculo de la puntuación z se realiza restándole a la puntuación directa (PD) obtenida por un sujeto, la media (M) obtenida por el grupo control, y dividiendo el resultado por las desviaciones estándar (DE) también del grupo control. De esta forma, el grupo control se estableció como grupo de referencia frente al que se compararon las puntuaciones directas de cada sujeto. Este método permite establecer de forma fiable el grado de afectación de cada sujeto.

El grupo de pacientes con primer episodio psicótico obtuvo un rendimiento significativamente más bajo que el de su grupo de referencia en todas las variables cognitivas analizadas. En su conjunto, y considerando la puntuación media para cada dominio cognitivo, el aprendizaje y la memoria presentaron una mayor afectación, seguido de las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo, resultando la atención el dominio más preservado. En cualquier caso, los signos neurológicos menores presentaron la mayor afectación en relación con el grupo control, estando las puntuaciones cerca de dos desviaciones típicas por debajo de la media.

Los pacientes presentan un perfil de deterioro medio en las escalas aplicadas de $-1.22 \pm 0,74$. Como se puede observar, las medias de cada una de las escalas reflejan distintos grados de afectación:

- $-2 < z < -1.5$: Aprendizaje, recuerdo a corto plazo y recuerdo a largo plazo (TAVEC), TMT-A, TMT-B,

- -1.5 < z < -1: Letras y números (WAIS-III), categorías completadas en el WCST, fluidez verbal semántica (FAS), porcentaje de errores perseverativos del WCST, “Integración sensorial”, “Coordinación motora”.
- -1 < z: Dígitos directos e inversos (WAIS-III), Stroop-I, fluidez verbal fonética (FAS), reconocimiento (TAVEC).

La Tabla 6.7 recoge las correlaciones entre variables clínicas y cognitivas. La relación entre sintomatología y cognición se aprecia principalmente en el caso de la sintomatología negativa con correlaciones inversas, no encontrándose ninguna relación con medidas de sintomatología positiva.

La dosis diaria de medicación antipsicótica influyó en la puntuación de medidas de fluidez verbal fonética y semántica de forma inversa, correlacionándose de forma directa con la prueba de dígitos directos.

Tabla 6.5. Puntuaciones directas medias obtenidas en la batería neuropsicológica de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico y controles sanos en la visita basal

	Controles sanos (n=98) media±DE	Pacientes 1^{er}EP (n=131) media±DE
Atención y procesamiento de la información TMT A Dígitos directos Stroop I	30,47 ± 10,16 6,48 ± 1,45 3,56 ± 9,17	47,11 ± 19,98 5,42 ± 1,16 -1,69 ± 7,36
Memoria de trabajo Dígitos inversos Letras y números	5,14 ± 1,34 11,12 ± 2,79	3,99 ± 1,35 7,54 ± 2,91
Funciones ejecutivas TMT B % Errores perseverativos Nº categorías FAS fonético FAS semántico	69,94 ± 28,76 11,34 ± 5,95 5,60 ± 0,99 38,77 ± 10,55 22,02 ± 5,46	122,46 ± 65,18 18,79 ± 12,10 4,57 ± 1,63 29,54 ± 10,93 15,84 ± 4,84
Aprendizaje y memoria Aprendizaje Recuerdo corto Plazo Recuerdo largo Plazo Reconocimiento	57,67 ± 8,21 12,81 ± 2,19 12,88 ± 2,80 15,17 ± 2,07	42,84 ± 12,12 8,47 ± 3,44 8,55 ± 3,78 13,82 ± 2,39
Signos neurológicos menores Integración sensorial Coordinación motora Secuenciación actos motores complejos Otros <i>Puntuación total</i>	2,53 ± 2,36 1,66 ± 1,71 1,69 ± 2,01 5,39 ± 3,34 11,28 ± 7,23	4,91±2,53 3,68±2,32 4,72±3,79 11,29±4,38 24,60±9,65

Tabla 6.6. Puntuaciones z medias de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico y controles sanos en la visita basal

	Controles sanos (n=98) media±DE	Pacientes 1^{er} EP (n=131) media±DE	Análisis*	
			<i>F</i>	<i>p</i>
Atención y procesamiento de la información	0 ± 1	-0,97 ± 0,81	83,75	<0.001
TMT A	0 ± 1	-1,63 ± 1,96	50,07	<0.001
Dígitos directos	0 ± 1	-0,72 ± 0,80	28,43	<0.001
Stroop I	0 ± 1	-0,57 ± 0,80	20,27	<0.001
Memoria de trabajo	0 ± 1	-1,06 ± 0,92	72,09	<0.001
Dígitos inversos	0 ± 1	-0,85 ± 1,00	32,13	<0.001
Letras y números	0 ± 1	-1,27 ± 1,04	83,87	<0.001
Funciones ejecutivas	0 ± 1	-1,22 ± 1,03	95,75	<0.001
TMT B	0 ± 1	-1,82 ± 2,26	48,60	<0.001
% Errores perseverativos	0 ± 1	-1,25 ± 2,03	24,55	<0.001
Nº categorías	0 ± 1	-1,03 ± 1,65	24,87	<0.001
FAS fonético	0 ± 1	-0,87 ± 1,03	31,73	<0.001
FAS semántico	0 ± 1	-1,13 ± 0,88	70,43	<0.001
Aprendizaje y memoria	0 ± 1	-1,49 ± 1,18	105,29	<0.001
Aprendizaje	0 ± 1	-1,79 ± 1,46	102,31	<0.001
Recuerdo corto plazo	0 ± 1	-1,98 ± 1,57	111,94	<0.001
Recuerdo largo plazo	0 ± 1	-1,54 ± 1,35	82,80	<0.001
Reconocimiento	0 ± 1	-0,65 ± 1,15	20,45	<0.001
Signos neurológicos menores	0 ± 1	-1,84 ± 1,33	123,39	<0.001
Integración sensorial	0 ± 1	-1,01 ± 1,07	46,22	<0.001
Coordinación motora	0 ± 1	-1,18 ± 1,35	47,69	<0.001
Secuenciación de actos motores complejos	0 ± 1	-1,51 ± 1,88	42,56	<0.001
Otros	0 ± 1	-1,76 ± 1,31	110,45	<0.001

* Covariables utilizadas en el análisis: años de educación y estatus socioeconómico.
Significación ajustada por comparaciones múltiples mediante el test de Bonferroni

Tabla 6.7. Correlaciones entre variables clínicas y rendimiento neuropsicológico en niños y adolescentes con un primer episodio psicótico en la visita basal

	PANSS Positivo <i>r</i> <i>p</i>		PANSS Negativo <i>r</i> <i>p</i>		PANSS General <i>r</i> <i>p</i>		Equivalencia clorpromazina <i>r</i> <i>p</i>	
Atención	0,004	0,962	0,101	0,249	-0,071	0,421	-0,051	0,566
TMT A	0,049	0,580	-0,098	0,264	-0,080	0,364	0,025	0,784
Dígitos directos	-0,059	0,505	-0,045	0,609	0,126	0,153	0,203	0,022*
Stroop I	-0,048	0,587	-0,022	0,803	-0,145	0,099	-0,108	0,225
Memoria de trabajo	-0,058	0,511	-0,077	0,380	-0,012	0,889	-0,097	0,277
Dígitos inversos	-0,023	0,794	-0,028	0,755	0,020	0,822	-0,064	0,475
Letras y números	-0,080	0,361	-0,110	0,209	-0,041	0,642	-0,110	0,216
Funciones ejecutivas	-0,005	0,959	-0,342	0,000**	-0,216	0,013*	-0,114	0,200
TMT B	0,077	0,379	-0,265	0,002**	-0,118	0,179	0,005	0,957
Nº categorías	-0,007	0,941	-0,263	0,002**	-0,191	0,029*	-0,084	0,345
% errores perseverativos	-0,032	0,717	-0,225	0,010**	-0,250	0,004**	-0,035	0,697
FAS fonético	-0,050	0,569	-0,177	0,043*	-0,036	0,680	-0,197	0,026*
FAS semántico	-0,080	0,364	-0,101	0,249	-0,019	0,832	-0,214	0,015*
Aprendizaje y memoria	0,008	0,930	-0,071	0,423	-0,020	0,825	-0,088	0,323
Aprendizaje	-0,087	0,322	-0,076	0,387	0,007	0,938	-0,018	0,842
Recuerdo corto plazo	0,014	0,871	-0,061	0,491	-0,034	0,704	-0,054	0,542
Recuerdo largo plazo	0,026	0,765	-0,024	0,786	-0,020	0,821	-0,106	0,235
Reconocimiento	0,092	0,296	-0,084	0,342	-0,020	0,820	-0,143	0,108
Signos neurológicos menores	0,061	0,491	-0,243	0,007**	-0,217	0,013*	-0,010	0,909
Integración sensorial	0,077	0,384	-0,240	0,006**	-0,201	0,022*	0,063	0,483
Coordinación motora	-0,123	0,162	0,055	0,531	0,131	-0,137	0,032	0,720
Secuenciación actos motores complejos	-0,027	0,762	-0,211	0,016*	0,154	0,079	-0,145	0,102
Otros	0,043	0,626	-0,165	0,059	-0,166	0,058	0,052	0,556
CORRELACIÓN ENTRE SUBESCALAS DE LA PANSS	PPOS-PNEG= 0,026 PPOS-PGER= 0,260		PNEG-PPOS= 0,026 PNEG-PGER= 0,634		PGER-PPOS= 0,260** PGER-PNEG= 0,634**			

*Grado de significación < 0,05

**Grado de significación < 0,01

6.3.2 Evaluación a dos años

Como ya se explicó en la descripción de la muestra (apartado 5.1), de los 131 pacientes evaluados en la visita basal, 76 realizaron la visita tras dos años de seguimiento, cuatro de los cuales no tienen la batería neuropsicológica completa por falta de colaboración, aunque sí fueron incluidos en el estudio. En cuanto a los controles, del total de 98 que participaron en la visita basal, 56 realizaron la visita de dos años y cinco de ellos no completaron la batería neuropsicológica. En la tabla 6.8 se presentan las puntuaciones directas tanto de los pacientes como de los controles sanos.

La tabla 6.9 resume las medias de las puntuaciones *z* obtenidas en cada prueba, tanto por el grupo de pacientes como por el de controles sanos, así como el análisis de las diferencias entre los dos grupos. El grupo de pacientes obtuvo un rendimiento significativamente más bajo que el de los controles sanos en todas las variables cognitivas analizadas, excepto en dos: el test de *Stroop* (puntuación de interferencia) y el número de categorías completadas en el Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST). Como en la visita basal, el aprendizaje y memoria fue el área que presentó mayor afectación, seguida de la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas, resultando nuevamente la atención como el dominio más preservado. En lo que se refiere a los signos neurológicos menores las puntuaciones de los pacientes se sitúan cerca de una desviación típica por debajo de la media de los controles sanos. Los pacientes presentan un perfil de deterioro medio en las escalas aplicadas de $-0,74 \pm 0,73$, frente al $-1,22 \pm 0,74$ presentado en la visita basal.

La Figura 6.1 representa el perfil de desviación medio para cada una de las pruebas aplicadas, diferenciando entre los dos momentos de evaluación: basal y a dos años. En esta última evaluación, los grados de afectación de las distintas escalas se distribuyen de la siguiente forma:

- $-2 < z < -1,5$: ninguna de las pruebas
- $-1,5 < z < -1$: aprendizaje, recuerdo a corto plazo y recuerdo a largo plazo (TAVEC).
- $-1 < z$: resto de las pruebas

En la tabla 6.10 se presenta la correlación entre las variables clínicas (medicación y sintomatología) y el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas. En esta ocasión, se encuentra correlación con el rendimiento neuropsicológico tanto de la sintomatología negativa como de la positiva y la general, aunque más acentuada en el caso de la primera. Con respecto a la medicación, no se observan correlaciones entre la dosis media diaria de clorpromazina y el rendimiento neuropsicológico en ninguna de las pruebas. Los casos en los que no se estaba tomando ningún antipsicótico ($n=16$), no fueron incluidos en el análisis.

Tabla 6.8. Puntuaciones directas medias obtenidas en la batería neuropsicológica de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico y controles sanos en la visita de dos años

	Controles sanos (n=56) media±DE	Pacientes 1^{er}EP (n=76) media±DE
Atención y procesamiento de la información TMT A Dígitos directos Stroop I	28,77 ± 15,34 6,41 ± 1,34 6,48 ± 10,98	40,50 ± 21,37 5,64 ± 1,35 2,85 ± 10,48
Memoria de trabajo Dígitos inversos Letras y números	5,44 ± 1,26 11,64 ± 2,40	4,27 ± 1,81 8,56 ± 2,68
Funciones ejecutivas TMT B % Errores perseverativos Nº categorías FAS fonético FAS semántico	60,05 ± 26,29 8,79 ± 4,65 5,62 ± 1,42 45,17 ± 10,67 22,60 ± 6,11	99,32 ± 52,05 13,79 ± 7,51 5,14 ± 1,43 32,34 ± 10,16 18,08 ± 5,52
Aprendizaje y memoria Aprendizaje Recuerdo corto plazo Recuerdo largo plazo Reconocimiento	59,94 ± 7,55 13,98 ± 1,97 14,16 ± 1,96 15,44 ± 0,86	46,66 ± 11,88 9,94 ± 3,73 9,93 ± 3,90 14,29 ± 1,61
Signos neurológicos menores Integración sensorial Coordinación motora Secuenciación actos motores complejos Otros <i>Puntuación total</i>	1,83 ± 1,65 1,51 ± 1,40 1,17 ± 1,70 4,87 ± 3,18 <i>9,41 ± 5,51</i>	3,73±2,25 2,97±2,06 3,24±2,81 9,23±4,24 <i>19,31±8,60</i>

Tabla 6.9. Puntuaciones z medias de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico y controles sanos en la visita de dos años

	Controles sanos* (n=56) media±DE	Pacientes 1^{er} EP* (n=76) media±DE	Análisis¹ <i>F</i> <i>p</i>	
Atención y procesamiento de la información	0,14 ± 0,80	-0,49 ± 0,82	13,87	<0.001
TMT A	0,16 ± 1, 51	-0,98 ± 2,10	6,72	0.011
Dígitos directos	-0,04 ± 0,92	-0,57 ± 0,93	6,34	0.013
Stroop I	0,31 ± 1, 19	-0,07 ± 1,14	3,05	0.085
Memoria de trabajo	0, 20 ± 0,70	-0,78 ± 0,92	37,65	<0.001
Dígitos inversos	0,22 ± 0,94	-0,64 ± 1,35	11,56	0.001
Letras y números	0,18 ± 0,86	-0,91 ± 0,96	43,34	<0.001
Funciones ejecutivas	0,30 ± 0,64	-0,63 ± 0,83	41,51	<0.001
TMT B	0, 34 ± 0,91	-1,02 ± 1,80	20,61	<0.001
% Errores perseverativos	0, 42 ± 0,78	-0,41 ± 1,26	14,31	< 0.001
Nº categorías	0, 02 ± 1,43	-0,45 ± 1,44	3,10	0.081
FAS fonético	0,60 ± 1, 01	-0,60 ± 0,96	39,89	<0.001
FAS semántico	0,10 ± 1, 12	-0,72 ± 1,01	13,07	<0.001
Aprendizaje y memoria	0,34 ± 0,65	-1,02 ± 1,18	55,65	<0.001
Aprendizaje	0, 27 ± 0,91	-1,33 ± 1,43	43,63	<0.001
Recuerdo corto plazo	0,53 ± 0,90	-1,30 ± 1,70	47,70	<0.001
Recuerdo largo plazo	0, 45 ± 0,70	-1,05 ± 1,39	48,89	<0.001
Reconocimiento	0, 13 ± 0,41	-0,42 ± 0,78	20,54	<0.001
Signos neurológicos menores	0,25 ± 0,76	-1,11 ± 1,19	56,67	<0.001
Integración sensorial	0,29 ± 0,70	-0,51 ± 0,95	27,98	<0.001
Coordinación motora	0,08 ± 0,81	-0,76 ± 1,20	19,34	<0.001
Secuenciación de actos motores complejos	0,25 ± 0,84	-0,77 ± 1,40	21,84	<0.001
Otros	0,15 ± 0,95	-1,15 ± 1,27	37,97	<0.001

* Frente al rendimiento de los controles sanos en la visita basal

¹ Covariables utilizadas en el análisis: años de educación y estatus socioeconómico. Significación ajustada por comparaciones múltiples mediante el test de *Bonferroni*

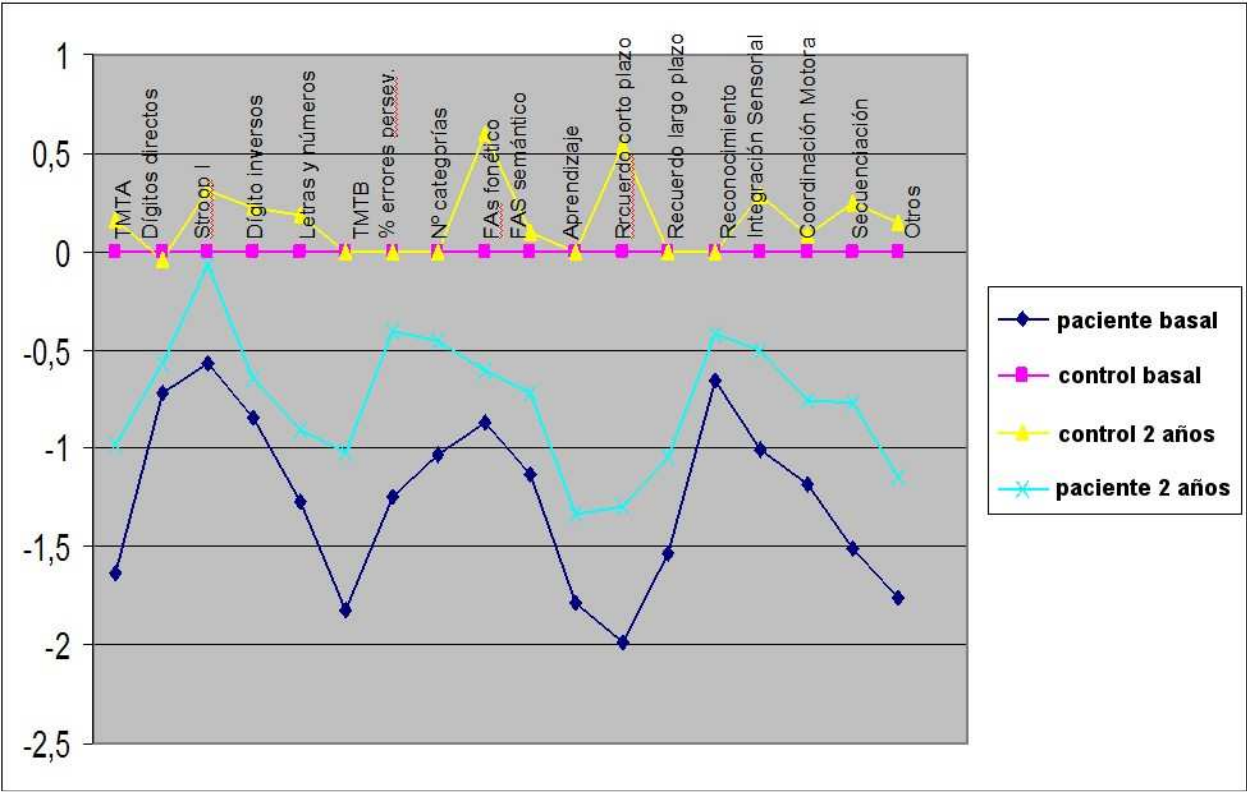
Tabla 6.10. Correlaciones entre variables clínicas y rendimiento neuropsicológico en niños y adolescentes con un primer episodio psicótico en la visita de dos años

	PANSS Positivo <i>r</i> <i>p</i>		PANSS Negativo <i>r</i> <i>p</i>		PANSS General <i>r</i> <i>p</i>		Equivalencia clorpromazina <i>r</i> <i>p</i>	
Atención	-0,020	0,870	-0,151	0,209	-0,120	0,315	0,154	0,267
TMT A	0,002	0,986	-0,242	0,039*	-0,133	0,258	0,093	0,497
Dígitos directos	-0,025	0,843	-0,158	0,187	-0,122	0,307	0,062	0,659
Stroop I	0,085	0,479	0,066	0,583	0,041	0,733	-0,169	0,221
Memoria de trabajo	-0,054	0,657	-0,194	0,105	-0,036	0,765	0,003	0,981
Dígitos inversos	-0,008	0,947	-0,140	0,245	0,075	0,531	-0,034	0,808
Letras y números	-0,092	0,448	-0,177	0,141	-0,173	0,145	0,063	0,649
Funciones ejecutivas	-0,308	0,010*	-0,428	0,000**	-0,445	0,000**	0,062	0,658
TMT B	-0,167	0,158	-0,151	0,201	-0,229	0,050	0,034	0,806
Nº categorías	-0,004	0,972	-0,468	0,000**	-0,260	0,025*	0,103	0,449
% Errores perseverativos	-0,081	0,497	-0,227	0,053	-0,261	0,025*	-0,035	0,798
FAS fonético	-0,277	0,021*	-0,201	0,098	-0,276	0,021*	0,082	0,560
FAS semántico	-0,306	0,011*	-0,232	0,055	-0,240	0,046*	0,064	0,647
Aprendizaje y memoria	-0,135	0,263	-0,307	0,009**	-0,181	0,129	0,162	0,243
Aprendizaje	-0,230	0,053	-0,340	0,004**	-0,215	0,070	0,139	0,317
Recuerdo corto plazo	0,101	0,402	-0,238	0,046*	-0,125	0,295	0,161	0,245
Recuerdo largo plazo	-0,120	0,318	-0,248	0,037*	-0,187	0,116	0,136	0,328
Reconocimiento	0,038	0,752	-0,276	0,022*	-0,093	0,438	0,106	0,447
Signos neurológicos menores	-0,132	0,276	-0,253	0,035*	-0,227	0,057	0,002	0,986
Integración sensorial	-0,240	0,046*	-0,311	0,009**	-0,290	0,014*	-0,002	0,987
Coordinación motora	0,059	0,629	-0,057	0,640	0,047	-0,699	0,041	0,169
Secuenciación	-0,056	0,647	-0,228	0,058	-0,188	0,116	0,074	0,593
Otros	-0,135	0,266	-0,099	0,416	-0,178	0,139	0,015	0,915
CORRELACIÓN ENTRE SUBESCALAS DE LA PANSS	PPOS-PNEG= 0,512** PPOS-PGER= 0,813**		PNEG-PPOS=0,512** PNEG-PGER=0,706**		PGER-PPOS=0,813** PGER-PNEG=0,706**			

*La correlación es significativa al nivel 0,05

**La correlación es significativa al nivel 0,01

Figura 6.1. Perfil de afectación neuropsicológica de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico y controles sanos en la visita basal y en la de dos años.



6.4 CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS.

DIFERENCIAS ENTRE SUBGRUPOS DIAGNÓSTICOS

6.4.1 Evaluación basal

Cuando los 131 pacientes disponibles en la visita basal se dividen en subgrupos diagnósticos, la composición de los mismos es la siguiente: esquizofrenia $n= 42$, trastorno bipolar $n = 26$, otras psicosis $n= 63$. En la tabla 6.11 se presentan las puntuaciones directas obtenidas por los pacientes de los distintos subgrupos diagnósticos.

En la tabla 6.12 aparecen las puntuaciones z de los distintos subgrupos diagnósticos así como los resultados de la comparación realizada entre ellos y, a su vez, con los controles sanos. Como se puede observar en la tabla, no existen diferencias significativas entre los distintos subgrupos diagnósticos en ninguna de las pruebas aplicadas y, por tanto, en ninguno de los dominios cognitivos examinados. Por el contrario, en todos los casos aparecen diferencias significativas entre cada uno de los subgrupos diagnósticos con respecto al grupo control. En cuanto a los dominios cognitivos y signos neurológicos menores más afectados, los tres subgrupos diagnósticos presentan el mismo perfil: los SNM son los que presentan una peor puntuación, seguidos de aprendizaje y memoria, funciones ejecutivas, memoria de trabajo y atención, que resulta el dominio más preservado.

En cuanto al deterioro cognitivo medio obtenido en cada uno de los subgrupos, el grupo de pacientes con esquizofrenia obtiene una puntuación de $-1,30 \pm 0,78$, el grupo de pacientes con Trastorno Bipolar de $-1,13 \pm 0,74$ el grupo de pacientes con otras psicosis de $-1,20 \pm 0,73$.

Tabla 6.11. Puntuaciones directas medias obtenidas en la batería neuropsicológica de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico divididos por subgrupos diagnósticos. Visita basal

	Esquizofrenia (n=42) media±DE	Tr. bipolar (n=26) media±DE	Otras psicosis (n=63) media±DE
Atención			
TMT A	46,58± 17,02	46,47 ± 23,48	47,62 ± 20,13
Dígitos directos	5,55± 1,18	5,48 ± 1,15	5,34 ± 1,16
Stroop I	-2,03 ± 6,68	-3,09 ± 8,57	-0,99 ± 7,20
Memoria de trabajo			
Dígitos inversos	3,79 ± 1,29	4,07 ± 1,49	4,05 ± 1,32
Letras y números	7,14± 2,54	7,33 ± 3,73	7,82 ± 2,73
Funciones ejecutivas			
TMT B	127,64 ± 64,08	121,18 ± 68,46	120,44 ± 65,25
% Errores perseverativos	19,41 ± 13,02	19,02 ± 15,61	18,39 ± 10,13
Nº categorías	4,26± 2	4,77 ± 1,52	4,64 ± 1,47
FAS fonético	27,73± 12,34	32,85 ± 11,99	29,15 ± 9,59
FAS semántico	14,79± 3,31	16,85± 5,71	15,97± 5,06
Aprendizaje y memoria			
Aprendizaje	41,47± 12,81	44,18 ± 10,51	43,00 ± 12,45
Recuerdo corto plazo	8,14± 3,58	9,03± 3,56	8,41± 3,35
Recuerdo largo plazo	7,79± 4,02	9,48 ± 4,08	8,57 ± 3,51
Reconocimiento	13,38± 3,07	14,14 ± 2,34	13,91 ± 2,01
Signos neurológicos menores	24 ± 8,64	26,44 ± 13,13	24,18 ± 8,55
Integración sensorial	4,88 ± 2,66	5,37 ± 3,09	4,75 ± 2,23
Coordinación motora	3,44 ± 2,40	4,25 ± 2,87	3,58 ± 2,03
Secuenciación de actos motores complejos	4,73 ± 3,45	5,33 ± 4,01	4,48 ± 3,88
Otros	10,94 ± 3,51	11,48 ± 5,74	11,38 ± 4,22

Tabla 6.12. Puntuaciones z medias obtenidas en la batería neuropsicológica de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico divididos por subgrupos diagnósticos y controles sanos. Visita basal.

	Controles sanos (n=98) media±DE	Esquizofrenia (n=42) media±DE	Tr. bipolar (n=26) media±DE	Otras psicosis (n=63) media±DE	<i>Análisis</i> <i>F</i> <i>p</i> ¹		Post-Hoc*
Atención	0 ± 1	-0,94±0,75	-0,99 ± 0,87	-0,99 ± 0,82	28,20	<0.001	E = BP = O < Control
TMT A	0 ± 1	-1,58 ± 1,67	-1,57 ± 2,31	-1,68 ± 1,98	16,78	<0.001	E = BP = O < Control
Dígitos directos	0 ± 1	-0,63 ± 0,81	-0,68 ± 0,79	-0,78 ± 0,80	9,90	<0.001	E = BP = O < Control
Stroop I	0 ± 1	-0,61 ± 0,72	-0,72 ± 0,93	-0,49 ± 0,78	7,24	<0.001	E = BP = O < Control
Memoria de trabajo	0 ± 1	-1,21 ± 0,85	-1,07 ± 1,16	-0,99 ± 0,86	24,39	<0.001	E = BP = O < Control
Dígitos inversos	0 ± 1	-1,00 ± 0,96	-0,79 ± 1,11	-0,80 ± 0,99	10,77	<0.001	E = BP = O < Control
Letras y números	0 ± 1	-1,42 ± 0,91	-1,35 ± 1,33	-1,17 ± 0,98	28,74	<0.001	E = BP = O < Control
Funciones ejecutivas	0 ± 1	-1,41 ± 1,11	-1,08 ± 1,11	-1,18 ± 0,96	31,98	<0.001	E = BP = O < Control
TMT B	0 ± 1	-2,00 ± 2,22	-1,78 ± 2,38	-1,75 ± 2,26	16,18	<0.001	E = BP = O < Control
% E. perseverativos	0 ± 1	-1,35 ± 2,18	-1,29 ± 2,62	-1,18 ± 1,70	8,21	<0.001	E = BP = O < Control
Nº categorías	0 ± 1	-1,34 ± 2,02	-0,83 ± 1,54	-0,96 ± 1,48	8,82	<0.001	E = BP = O < Control
FAS fonético	0 ± 1	-1,04 ± 1,16	-0,56 ± 1,13	-0,91 ± 0,90	10,96	<0.001	E = BP = O < Control
FAS semántico	0 ± 1	-1,32 ± 0,60	-0,94 ± 1,04	-1,10 ± 0,92	23,67	<0.001	E = BP = O < Control
Aprendizaje y memoria	0 ± 1	-1,69 ± 1,23	-1,26 ± 1,22	-1,48 ± 1,15	5,47	<0.001	E = BP = O < Control
Aprendizaje	0 ± 1	-1,95 ± 1,54	-1,63 ± 1,27	-1,77 ± 1,50	33,97	<0.001	E = BP = O < Control
Rec. corto plazo	0 ± 1	-2,12 ± 1,63	-1,72 ± 1,62	-2,00 ± 1,53	37,18	<0.001	E = BP = O < Control
Rec. largo plazo	0 ± 1	-1,81 ± 1,43	-1,21 ± 1,46	-1,53 ± 1,25	28,53	<0.001	E = BP = O < Control
Reconocimiento	0 ± 1	-0,86 ± 1,48	-0,49 ± 1,13	-0,60 ± 0,97	7,46	<0.001	E = BP = O < Control
SNM	0 ± 1	-1,75 ± 1,19	-2,09 ± 1,81	-1,78 ± 1,18	42,83	<0.001	E = BP = O < Control
Integración sensorial	0 ± 1	-0,99 ± 1,12	-1,20 ± 1,30	-0,94 ± 0,94	16,46	<0.001	E = BP = O < Control
Coordinación motora	0 ± 1	-1,04 ± 1,40	-1,52 ± 1,68	-1,12 ± 1,18	17,16	<0.001	E = BP = O < Control
Secuenciación	0 ± 1	-1,51 ± 1,72	-1,81 ± 1,99	-1,39 ± 1,93	15,40	<0.001	E = BP = O < Control
Otros	0 ± 1	-1,66 ± 1,05	-1,82 ± 1,71	-1,79 ± 1,18	36,99	<0.001	E = BP = O < Control

¹ Significación ajustada por comparaciones múltiples mediante el test de *Bonferroni*.

* Post Hoc de *Bonferroni* (corroborado mediante el test no paramétrico: *U de Mann Whitney*). (E Esquizofrenia; BP Bipolar; O Otras psicosis).

6.4.2 Evaluación a dos años

Tras dos años de evolución y debido a las pérdidas muestrales ocurridas durante el periodo de seguimiento, los subgrupos diagnósticos reducen su tamaño distribuyéndose de la siguiente forma: esquizofrenia $n=22$, trastorno bipolar $n = 20$, otras psicosis $n= 34$.

Las puntuaciones directas obtenidas por los pacientes de los distintos subgrupos diagnósticos se presentan en la tabla 6.13.

Por último, en la tabla 6.14 aparecen las puntuaciones z de los distintos subgrupos diagnósticos así como los resultados de la comparación realizada entre ellos y, a su vez, con los controles sanos. Al igual que ocurría en la visita basal, no aparecen diferencias significativas entre los distintos subgrupos diagnósticos en ninguno de los dominios cognitivos evaluados. En cuanto a las diferencias con el grupo control y contrariamente a lo que ocurría en la visita basal, en algunas de las pruebas y dominios cognitivos no se observaron diferencias entre los subgrupos diagnósticos y el grupo control.

En el caso del grupo de pacientes con esquizofrenia, no se aparecieron diferencias significativas con los controles en cinco de las medidas analizadas, aunque cuando éstas se agrupan en dominios cognitivos, las diferencias sí obtienen significación estadística. En el grupo de pacientes bipolares, no se observan diferencias en siete de las pruebas, siendo la mayoría de ellas de atención por lo que tampoco aparecen diferencias con los controles en este dominio cognitivo. Por último, en el grupo de pacientes con otras psicosis no se encuentran diferencias con los controles en cuatro de las pruebas utilizadas, pero sí que las hay en todos los dominios cognitivos. Con respecto a la comparación de los resultados con los obtenidos en la visita basal, en los tres subgrupos diagnósticos se observa una mejor puntuación en todos los dominios cognitivos evaluados, así como en la escala de signos neurológicos menores. Estos resultados se presentan de forma visual en la Figura 6.2. En el siguiente apartado (Seguimiento longitudinal) analizaremos si estos cambios a lo largo del tiempo son significativos desde el punto de vista estadístico y si tienen alguna relación con la mejoría sintomatológica a lo largo del seguimiento.

En cuanto al deterioro cognitivo medio obtenido en cada uno de los subgrupos en la visita de dos años, el grupo de pacientes con esquizofrenia obtiene una puntuación de $-0,77 \pm 0,69$, el grupo de pacientes con Trastorno Bipolar de $-0,66 \pm 0,80$ el grupo de pacientes con otras psicosis de $-0,76 \pm 0,74$.

Tabla 6.13. Puntuaciones directas medias obtenidas en la batería neuropsicológica de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico divididos por subgrupos diagnósticos. Visita de dos años

	Esquizofrenia (n=22) media±DE	Tr. bipolar (n=20) Media±DE	Otras psicosis (n=34) media±DE
Atención y procesamiento de la información TMT A Dígitos directos Stroop I	38,54± 11,72 5,47± 1,36 0,31 ± 5,92	36,80 ± 14,44 6 ± 1,45 3,47 ± 11,85	43,94 ± 28,41 5,54 ± 1,30 4,11 ± 11,80
Memoria de trabajo Dígitos inversos Letras y números	4,04 ± 1,16 8,42 ± 2,33	5 ± 2,99 8,45 ± 3,47	3,96 ± 0,95 8,72 ± 2,41
Funciones ejecutivas TMT B % Errores perseverativos Nº categorías FAS fonético FAS semántico	109,31 ± 55,43 14,77 ± 8,88 5,22± 1,02 32,14 ± 11,43 17,71± 4,55	97,90 ± 48,51 12,35 ± 6,31 5,05 ± 2,99 34,20 ± 11,98 18,70± 6,63	93,70 ± 52,41 14,00 ± 7,28 5,14 ± 1,57 31,31 ± 8,00 17,93± 5,49
Aprendizaje y memoria Aprendizaje Recuerdo corto plazo Recuerdo largo plazo Reconocimiento	45,19± 9,85 9,28± 3,27 9,38± 3,08 14,14 ± 1,59	48,65 ± 10,82 10,80± 3,81 10,50 ± 4,21 14,25 ± 1,68	46,39 ± 13,70 9,84 ± 3,95 9,93 ± 4,22 14,42 ± 1,63
Signos neurológicos menores Integración sensorial Coordinación motora Secuenciación de actos motores complejos Otros	17,63 ± 7,63 3,27 ± 1,83 3,04 ± 2,55 8,13 ± 3,78 10,94 ± 3,51	19,05 ± 9,51 3,31 ± 2,45 2,94 ± 1,84 2,73 ± 2,44 9,57 ± 4,79	20,62 ± 8,72 4,31 ± 2,33 2,93 ± 1,88 3,59 ± 3,35 9,78 ± 4,19

Tabla 6.14. Puntuaciones z medias obtenidas en la batería neuropsicológica de niños y adolescentes con un primer episodio psicótico divididos por subgrupos diagnósticos y controles sanos. Visita de dos años

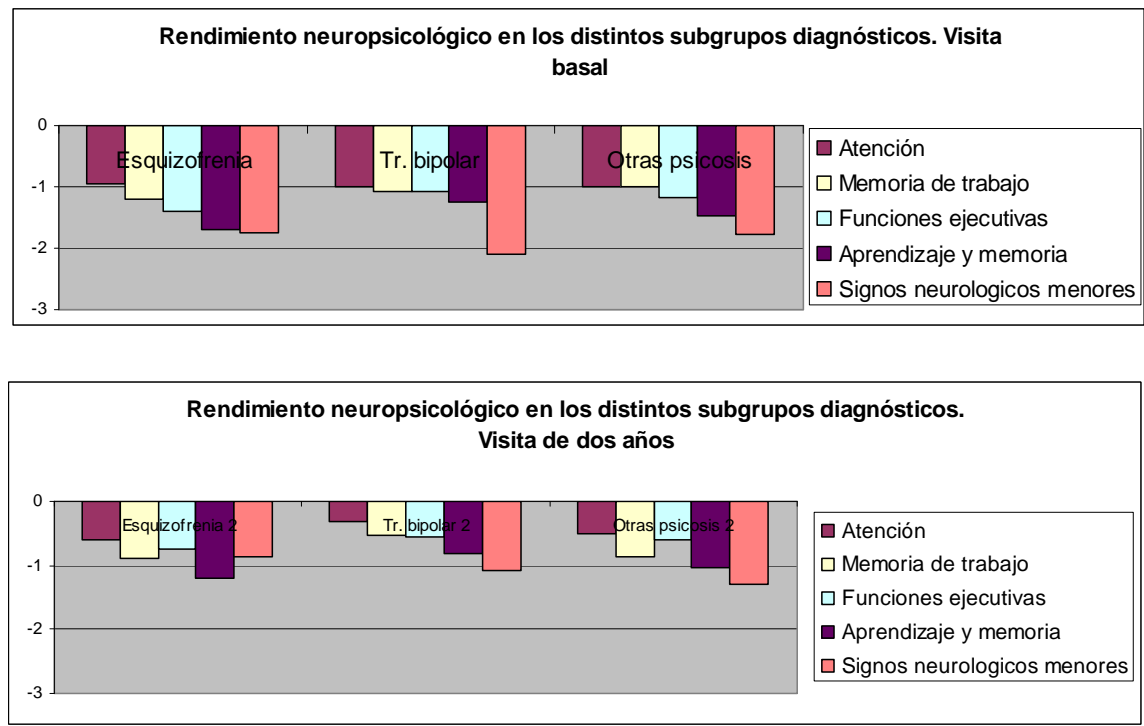
	Controles sanos (n=56) media±DE	Esquizofrenia (n=22) media±DE	Tr. bipolar (n=20) media±DE	Otras psicosis (n=34) media±DE	Análisis <i>F</i> <i>p</i> [†]		Post-Hoc*
Atención	0,14 ± 0,80	-0,61 ± 0,67	-0,32 ± 0,72	-0,51 ± 0,96	4,73	0.004	E = BP^a = O; E y O < Control
TMT A	0,16 ± 1, 51	-0,79 ± 1,15	-0,62 ± 1,42	-1,32 ± 2,79	2,61	0.054	E ^a = BP ^a = O; O < Control
Dígitos directos	-0,04 ± 0,92	-0,69 ± 0,94	-0,33 ± 1,00	-0,64 ± 0,89	2,35	0.075	E ^a = BP ^a = O ^a
Stroop I	0,31 ± 1, 19	-0,35 ± 0,64	-0,00 ± 1,29	0,06 ± 1,28	1,50	0.217	E ^a = BP ^a = O ^a
Memoria de trabajo	0, 20 ± 0,70	-0,88 ± 0,75	-0,53 ± 1,36	-0,86 ± 0,66	12,79	<0.001	E = BP = O < Control
Dígitos inversos	0,22 ± 0,94	-0,81 ± 0,86	-0,10 ± 2,23	-0,87 ± 0,71	5,25	0.002	E = BP ^a = O; E y O < Control
Letras y números	0,18 ± 0,86	-0,96 ± 0,83	-1,95 ± 1,24	-0,85 ± 0,86	14,59	<0.001	E = BP = O < Control
Funciones ejecutivas	0,30 ± 0,64	-0,75 ± 0,88	-0,54 ± 0,99	-0,61 ± 0,69	13,87	<0.001	E = BP = O < Control
TMT B	0, 34 ± 0,91	-1,36 ± 1,92	-0,97 ± 1,68	-0,82 ± 1,82	7,58	<0.001	E = BP = O < Control
% E.perseverativos	0, 42 ± 0,78	-0,57 ± 1,49	-0,16 ± 1,06	-0,44 ± 1,22	5,01	0.003	E = BP ^a = O; E y O < Control
Nº categorías	0, 02 ± 1,43	-0,37 ± 1,03	-0,55 ± 1,62	-0,45 ± 1,59	1,11	0.347	E ^a = BP ^a = O ^a
FAS fonético	0,60 ± 1, 01	-0,62 ± 1,08	-0,43 ± 1,13	-0,70 ± 0,75	13,11	<0.001	E = BP = O < Control
FAS semántico	0,10 ± 1, 12	-0,78 ± 0,83	-0,60 ± 1,21	-0,74 ± 1,00	4,32	0.006	E ^a = BP = O ^a ; BP < Control
Aprendizaje y memoria	0,34 ± 0,65	-1,21 ± 0,98	-0,82 ± 1,14	-1,03 ± 1,32	18,68	<0.001	E = BP = O < Control
Aprendizaje	0, 27 ± 0,91	-1,50 ± 1,19	-1,09 ± 1,30	-1,36 ± 1,65	16,61	<0.001	E = BP = O < Control
Rec. corto plazo	0,53 ± 0,90	-1,60 ± 1,49	-0,91 ± 1,74	-1,35 ± 1,80	16,34	<0.001	E = BP = O < Control
Rec. largo plazo	0, 45 ± 0,70	-1,24 ± 1,10	-0,85 ± 1,50	-1,05 ± 1,50	16,31	<0.001	E = BP = O < Control
Reconocimiento	0, 13 ± 0,41	-0,49 ± 0,76	-0,44 ± 0,81	-0,36 ± 0,79	6,95	0.001	E = BP = O < Control
SNM	0,25 ± 0,76	-0,87 ± 1,05	-1,07 ± 1,31	-1,29 ± 1,20	20,12	<0.001	E = BP = O < Control
Integración sensorial	0,29 ± 0,70	-0,31 ± 0,77	-0,33 ± 1,03	-0,75 ± 0,98	11,57	<0.001	E = BP = O < Control
Coordinación motora	0,08 ± 0,81	-0,81 ± 1,49	-0,75 ± 1,07	-0,74 ± 1,10	6,35	0.001	E = BP = O < Control
Secuenciación	0,25 ± 0,84	-0,74 ± 1,11	-0,52 ± 1,21	-0,94 ± 1,67	7,71	<0.001	E = BP ^a = O; E y O < Control
Otros	0,15 ± 0,95	-0,82 ± 1,13	-1,25 ± 1,43	-1,31 ± 1,25	13,86	<0.001	E = BP = O < Control

[†] Significación ajustada por comparaciones múltiples mediante el test de *Bonferroni*

* Post Hoc de *Bonferroni* (corroborado mediante el test no paramétrico: U de *Mann Whitney*). (E Esquizofrenia; BP Bipolar; O Otras psicosis)

^a No se encontraron diferencias significativas con el grupo control.

Figura 6.2. Rendimiento neuropsicológico en los distintos subgrupos diagnósticos en los dos momentos de evaluación.



6.5 EVOLUCIÓN DEL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO A LO LARGO DE DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO

Los resultados de la evolución de las distintas variables cognitivas, a lo largo de los dos años de seguimiento, se presentan en la tabla 6.15. Como se puede observar, el grupo control presenta cambios significativos en las funciones ejecutivas ($p<0,002$), en aprendizaje y memoria ($p<0,018$) así como en el Test de *Stroop* (puntuación de interferencia) ($p<0,032$). En lo que se refiere al grupo de los pacientes, en el análisis inicial, se observan cambios significativos en la evolución de todos los dominios cognitivos y de la escala NES. Cuando se compara la evolución de los distintos sujetos en función del grupo al que pertenecen, se observa que, a pesar de que en todas las áreas los pacientes se encuentran por debajo del rendimiento considerado normal, la evolución a lo largo del seguimiento es la misma que en el grupo control e incluso mayor en los dominios atención y funciones ejecutivas, en el total de la escala NES y en pruebas aisladas como Letras y números del WAIS y la subescala “Otros” de la NES. La única prueba en la que los pacientes no evolucionan según lo esperado para su grupo de edad es el FAS Fonético.

Cuando se vuelve a repetir el análisis introduciendo los cambios en la escala PANSS como covariable para controlar el efecto de la mejoría psicopatológica sobre la mejoría cognitiva (ver tabla 6.15), se observa que en el dominio memoria de trabajo desaparece la significación estadística, por lo que se puede interpretar que la mejoría observada en el análisis anterior estaba producida por la mejoría sintomatológica. Esto mismo ocurre en seis de las 14 pruebas (consideradas de forma individual) que mostraban evolución en el primer análisis: Letras y números, TMT forma B, nº de categorías del WCST, FAS semántico, Aprendizaje del Tavec, la subescala “Coordinación motora” de la NES.

Tabla 6.15. Evolución del rendimiento neuropsicológico a lo largo del seguimiento en niños y adolescentes con primer episodio psicótico y controles sanos.

	SEGUIMIENTO LONGITUDINAL ⁺						
	CONTROLES			PACIENTES			CONTROL DE SÍNTOMAS
	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Atención	2,040	(1, 54)	0,159	24,26	(1, 73)	<0,001^b	0,001
TMT A	0,403	(1, 55)	0,528	5,707	(1, 75)	0,019 ^a	0,020
Dígitos directos	0,057	(1, 55)	0,812	1,461	(1, 73)	0,231 ^a	0,293
Stroop I	4,842	(1, 54)	0,032	14,57	(1, 73)	<0,001 ^a	0,009
Memoria de trabajo	0,115	(1, 55)	0,736	4,218	(1, 73)	0,044^{a*}	0,458
Dígitos inversos	0,740	(1, 55)	0,394	1,347	(1, 73)	0,250 ^a	0,618
Letras y números	0,259	(1, 55)	0,613	6,738	(1, 73)	0,011 ^{b*}	0,401
Funciones ejecutivas	10, 32	(1, 55)	0,002	29,74	(1, 71)	<0,001^b	0,001
TMT B	2,348	(1, 55)	0,131	7,947	(1, 75)	0,006 ^{a*}	0,095
% E. perseverativos	13,922	(1, 55)	<0,001	16,85	(1, 75)	<0,001 ^a	<0,001
Nº categorías	0,207	(1, 55)	0,651	7,744	(1, 75)	0,007 ^{a*}	0,146
FAS fonético	22,81	(1, 55)	<0,001	1,998	(1, 72)	0,162 ^c	0,970
FAS semántico	0,015	(1, 55)	0,905	4,847	(1, 72)	0,031 ^{a*}	0,678
Aprendizaje y memoria	6,003	(1, 53)	0,018	21,81	(1, 73)	<0,001^a	0,003
Aprendizaje	1,677	(1, 54)	0,201	12,12	(1, 73)	<0,001 ^{a*}	0,082
Rec. corto plazo	11,26	(1, 54)	0,001	21,14	(1, 73)	<0,001 ^a	0,002
Rec. largo plazo	7,111	(1, 54)	0,010	12,01	(1, 73)	0,001 ^a	0,022
Reconocimiento	0,942	(1, 53)	0,336	3,378	(1, 73)	0,070 ^a	0,095
SNM	3,311	(1, 55)	0,074	28,18	(1, 72)	<0,001^b	<0,001
Integración sensorial	5,809	(1, 55)	0,019	12,19	(1, 72)	0,001 ^a	0,006
Coordinación motora	0,343	(1, 55)	0,560	6,036	(1, 72)	0,016 ^{a*}	0,254
Secuenciación	1,662	(1, 55)	0,203	9,733	(1, 72)	0,003 ^a	0,007
Otros	0,089	(1, 54)	0,767	24,62	(1, 72)	<0,001 ^b	<0,001
CAMBIOS LONGITUDINALES DE LA SINTOMATOLOGÍA				PANSS 4 SEMANAS	PANSS 2 AÑOS	ANÁLISIS	
				66,86 ±16,65	54,91 ± 21,26	<i>t</i> <i>df</i> <i>p</i>	3,91 58 <0,001

⁺ ANOVA de medidas repetidas. Factores: Puntuación z en las distintas pruebas neuropsicológicas en la visita basal y tras dos años de seguimiento. Significación ajustada por comparaciones múltiples mediante el test de Bonferroni

^a La evolución es similar a la presentada por los controles

^b La evolución es mayor que la presentada por los controles; $p < 0,05$

^c La evolución es menor que la presentada por los controles; $p = 0,012$

* La significación desaparece cuando se controlan los cambios en la sintomatología a lo largo del periodo de seguimiento.

7 DISCUSIÓN

7.1 HIPÓTESIS 1

Los niños y adolescentes con un primer episodio psicótico presentan un funcionamiento neuropsicológico significativamente inferior al de los controles sanos en atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria y función ejecutiva, así como un mayor número de signos neurológicos menores. Estas diferencias aparecen tanto en la evaluación basal como en el seguimiento a dos años.

En nuestra muestra, la comparación de niños y adolescentes con PIT con controles sanos, puso de manifiesto un peor rendimiento de los primeros en todas las áreas evaluadas. Estos resultados se repitieron tanto en la visita basal como en la visita de dos años.

Perfil cognitivo de niños y adolescentes con PIT

La presencia de déficit cognitivos al inicio de la enfermedad en pacientes con psicosis es un hecho contrastado tanto en población adulta (Bilder y cols., 2000; Addington y cols., 2003; Mohr y cols., 2003) como en población adolescente (Kenny y cols., 1997; Kravariti y cols., 2003; Brickman y cols., 2004; Fitzgerald y cols., 2004; Mayoral y cols., 2008).

En lo que se refiere al grado de afectación cognitiva, los resultados en nuestra muestra hablan de rendimientos en un rango de entre 0,97 y 1,49 desviaciones típicas por debajo del grupo control, resultando en una alteración cognitiva media de 1,22 desviaciones típicas por debajo de la normalidad. Cuando se comparan estos datos con los obtenidos por otros estudios en población adolescente, los resultados son muy similares, aunque nuestra muestra parece ligeramente menos afectada. En los estudios que utilizan puntuaciones z, encontramos diferencias con el grupo control que van de 0,12 a - 3,2 (Oie y cols., 1999; Brickman y cols., 2004; Ueland y cols., 2004; Fagerlund y cols., 2006). El hecho de que en nuestra muestra el grado de afectación sea menor, puede deberse a que la mayoría de estos estudios incluyen únicamente pacientes con esquizofrenia (Kenny y cols., 1997; Oie y cols., 1999; Kravariti y cols., 2003; Ueland y cols., 2004), quienes al parecer presentan como grupo un peor

rendimiento cognitivo que otros subgrupos diagnósticos (Kumra y cols., 2000; Fitzgerald y cols., 2004). De hecho, el deterioro de -3,2 desviaciones típicas por debajo de la media del grupo control lo presentaron los pacientes con esquizofrenia en uno de los estudios en el TMT B, mientras que los pacientes con otras psicosis no especificadas de este mismo estudio obtuvieron una puntuación de -1,93 en esta misma medida (Fagerlund y cols., 2006). Puesto que nuestra muestra está formada por distintos diagnósticos además de la esquizofrenia, el rendimiento de pacientes con trastorno bipolar u otras psicosis parece atenuar el grado de deterioro neuropsicológico total.

En cualquier caso, nuestros datos y los de la literatura previa parecen confirmar el hecho de que los pacientes con PIT presentan un deterioro similar a los de inicio en la edad adulta en lo que se refiere al grado de deterioro, que en ambos casos se encuentra entre -1 y -2 DE (Heaton y cols., 1994; Goldberg y cols., 1995; Bombín, 2004).

En lo que se refiere al perfil de afectación, definido como dominios cognitivos preservados y afectados, nuestros datos también están en consonancia con estudios previos, donde se pone de relieve que los dominios cognitivos afectados incluyen la atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria y funciones ejecutivas. observamos además que aprendizaje y memoria fue el dominio cognitivo con más afectación de todos los evaluados, encontrándose déficit en el recuerdo inmediato, a corto y largo plazo así como en reconocimiento de material verbal. Aunque no siempre hay acuerdo acerca de los procesos mnésicos más deteriorados, lo cierto es que los déficit de memoria son ubicuos en los estudios sobre cognición y psicosis. La mayoría de ellos se centran en la memoria verbal, aunque también existen varios estudios que demuestran la presencia de déficit mnésicos con material no verbal en población adolescente (Ueland y cols., 2004) . Parece pues, que se trata más bien de una afectación de todos los procesos mnésicos (codificación, almacenamiento y recuperación), independientemente del material (verbal /no verbal).

De los nueve estudios encontrados con esta población, ocho evalúan la memoria y dentro estos, en todos excepto uno la memoria verbal es una de las áreas más afectadas (White y cols., 2006; Oie y cols., 1999; Kravariti y cols., 2003; Brickman y cols., 2004; Fitzgerald y cols., 2004; Fagerlund y cols., 2006; Mayoral y cols., 2008). En uno de estos estudios, además, se demuestra que los déficit mnésicos son

independientes de la alteración atencional (Oie y cols., 1999), siendo éste un resultado que ya se había constatado con pacientes adultos (Aleman y cols., 1999; Heinrichs y cols., 1998). El único estudio con resultados divergentes (Kenny y cols., 1997), observa deterioro en la función mnésica, aunque la atención y la memoria de trabajo aparecen más alteradas en su muestra. Esta discrepancia con el resto de estudios puede deberse a que utilizan pruebas muy sensibles para detectar déficit atencionales, mientras que las utilizadas para medir la memoria no se describen con exactitud y parecen centrarse principalmente en la memoria lógica, donde otras funciones cognitivas (funciones ejecutivas) tienen un mayor peso específico, por lo que resulta difícil discriminar el papel diferencial de los procesos ejecutivos frente a los procesos puramente mnésicos.

El segundo dominio más afectado dentro de nuestra muestra son las funciones ejecutivas. Como bien señalamos anteriormente (apartado 1.2.2.), las funciones ejecutivas son un concepto complejo y que engloba múltiples “sub-funciones” o procesos. Esta falta de especificidad se refleja en la literatura en la gran diversidad de pruebas utilizadas para medir, a priori, el mismo concepto. Salvando estas dificultades metodológicas, todos los estudios realizados con adolescentes con un episodio psicótico describen una afectación del funcionamiento ejecutivo que además, es diferente a la observada en otros trastornos psiquiátricos como el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Así, los pacientes con esquizofrenia de inicio temprano muestran problemas de abstracción-flexibilidad mientras los pacientes con TDAH parecen tener más dificultades en tareas que requieren la selección de aspectos relevantes de situaciones estímulares complejas (Oie y cols., 1999). En general, un examen más profundo de los test de funciones ejecutivas cuyas puntuaciones aparecen más alteradas en psicosis, revela que una de las principales dificultades que muestran estos pacientes es la falta de flexibilidad cognitiva, medida en tareas como el TMT B o el WCST. En nuestra muestra, los pacientes completaron menos categorías en el WCST que los controles sanos, cometiendo un mayor porcentaje de errores perseverativos y fueron menos eficientes a la hora de alternar dos series, necesitando además más tiempo para completar la parte B del TMT. Estas alteraciones son un dato consistentemente replicado en PIT (Kenny y cols., 1997; Oie y cols., 1999; Kravariti y cols., 2003; Brickman y cols., 2004; Fitzgerald y cols., 2004; Mayoral y cols., 2008).

En relación a la fluidez verbal, ésta se ve afectada tanto a nivel semántico como fonético, aunque en esta última presentan menos diferencias con el grupo control. Este resultado viene a replicar algunos estudios previos en población adulta en los que se encuentran afectados los dos tipos de fluidez verbal, aunque la de tipo semántico presenta una mayor alteración en relación con controles sanos (Gourovitch MI, 1996; Bozikas y cols., 2005).

El tercer dominio más afectado en nuestra muestra fue la memoria de trabajo. Comparando las dos medidas utilizadas, la puntuación del subtest Letras y números presenta una peor puntuación que la puntuación de Dígitos inversos. Este dato podría explicarse en función de la sensibilidad de cada una de las pruebas. De hecho, la prueba de dígitos inversos se ha sugerido como una de las menos sensibles para medir memoria de trabajo en esquizofrenia (Perry y cols., 2001). La afectación de la memoria de trabajo se ha constatado en otros estudios con población adulta (White y cols., 2006) y adolescente, tanto cuando la información es verbal (Kenny y cols., 1997; Ueland y cols., 2004; White y cols., 2006; Mayoral y cols., 2008) como cuando es espacial (Kravariti y cols., 2003).

En lo que se refiere a los déficit atencionales, en nuestra muestra éste es el dominio que muestra menos afectación. Así, de las pruebas que utilizamos para medir atención, sólo el TMT-A se encuentra por debajo de 1.5 DE en relación con el grupo control, mientras que las otras dos pruebas (Dígitos directos e Interferencia del *Stroop*) se encuentran a menos de 1 DE. Probablemente, el hecho de que el TMT-A presente tan bajo rendimiento, se debe a que esta prueba tiene un fuerte componente motor y de velocidad de procesamiento, que como comentaremos más adelante, está alterada en esta población.

Revisando los estudios previos en población adolescente, aparecen resultados muy contradictorios en lo que se refiere a los déficit atencionales. En primer lugar, existen dos trabajos en los que no se aprecian diferencias entre los pacientes con EIT y el grupo control. En el primero de ellos los 19 adolescentes con EIT evaluados, no presentan diferencias con respecto al grupo control en las tareas de atención sostenida (CPT de estímulos degradados) y selectiva (escucha dicótica) (Oie y cols., 1999). La explicación que dan los autores a estos datos es que las tareas utilizadas en su estudio son diferentes a las utilizadas por otros donde sí aparecen diferencias. Además, argumentan que en su estudio la mayoría de los pacientes (14 de 19) no

estaban tomando medicación durante la evaluación, pues 11 eran “drug naïve” y a tres de ellos se les retiró el tratamiento farmacológico cinco días antes de hacer las pruebas neuropsicológicas. Con respecto a las pruebas utilizadas, es posible que la versión del CPT que utilizaron no fuera capaz de detectar diferencias entre los grupos por no ser lo suficientemente compleja. En lo que se refiere a la influencia de la medicación, de nuevo los datos son contradictorios, puesto que en algunos estudios se concluye que los fármacos antipsicóticos mejoran la capacidad atencional (Bilder y cols., 2002) mientras que en otros se observa la ausencia de influencia de la medicación sobre el rendimiento (Kravariti y cols., 2003). En nuestra opinión, el hecho de que los pacientes del citado estudio no estén tomando medicación no justifica su mejor rendimiento en las pruebas, sino más bien al contrario, puesto que es difícil que un paciente con síntomas psicóticos activos pueda realizar correctamente pruebas atencionales. Otro argumento que esgrimen los autores es que, puesto que la mayoría de los estudios realizados con adultos sí muestran déficit atencionales, es posible que estos aparezcan a lo largo del tiempo y se deban a otros factores como la exposición continuada a la medicación, las hospitalizaciones o al propio deterioro por la evolución de la enfermedad. Sin embargo, en nuestros datos, los de otros estudios con adolescentes (Kenny y cols., 1997; Oie y cols., 1999; Brickman y cols., 2004; Fitzgerald y cols., 2004) y los de estudios con primeros episodios adultos (Sweeney y cols., 1992; Heaton y cols., 1994) sí aparecen los déficit atencionales, lo que descartaría la hipótesis de que son secundarios a otras circunstancias diferentes a la presencia de psicosis.

Existe un segundo estudio en el que no se describen déficit atencionales (Ueland y cols., 2004). En él, aunque sí están alteradas las puntuaciones en dos test calificados como “pre-atencionales”, el rendimiento en atención sostenida medida por el CPT no presenta diferencias significativas con respecto al grupo control. Los autores reconocen que éste es un resultado inesperado e intentan explicarlo aludiendo a la poca sensibilidad de la prueba, a un posible pobre rendimiento en su grupo control y argumentando que tal vez, puesto que el desarrollo cerebral en los adolescentes sanos aún está incompleto, el fallo en el neurodesarrollo propio de la psicosis aún permanezca “indetectable” o similar hasta que la función madure por completo en los sanos.

A diferencia de lo planteado en estos dos estudios, otros autores proponen que la atención es el dominio más afectado junto con la memoria de trabajo (Kenny y cols.,

1997) o se sitúan en una posición intermedia describiendo una alteración atencional entre leve y moderada (Brickman y cols., 2004; Fagerlund y cols., 2006; White y cols., 2006; Mayoral y cols., 2008). Por tanto, ante la gran heterogeneidad de los datos, nos parecen necesarios más estudios en primeros episodios psicóticos y, sobre todo, más consenso acerca de las pruebas utilizadas y los paradigmas cognitivos subyacentes. Asimismo, consideramos esencial incluir varias medidas destinadas a evaluar un mismo proceso, de cara a asegurar la validez de constructo, estrategia que hemos seguido en el presente estudio.

Por último, creemos importante señalar que en nuestra muestra, algunas de las puntuaciones más bajas se asocian a aquellas tareas con un importante componente de velocidad de procesamiento (TMT A y B). El enlentecimiento en el procesamiento de la información puede ser entendido como un déficit que afecta la capacidad general del sistema y se ha descrito previamente en esta población como un pobre rendimiento en pruebas clásicas y sencillas como la utilizada en este estudio (TMT), en la que no hay límite temporal y por lo tanto los pacientes emplean tiempos significativamente superiores a los de la población sana para su ejecución (Kenny y cols., 1997; Kravariti y cols., 2003). Este resultado es importante por sus implicaciones clínicas puesto que en varios estudios aparece asociado con medidas de competencia social (Dickinson y cols., 2007) pobre pronóstico (Leeson y cols., 2008; Ojeda y cols., 2008) y funcionamiento en la comunidad (Dickinson y cols., 2002). Algunos estudios de neuroimagen asocian el origen de este enlentecimiento en el procesamiento de la información con las alteraciones en la sustancia blanca encontradas en esta población (Antonova y cols., 2005).

Perfil cognitivo de niños y adolescentes con PIT en la visita de dos años

Las diferencias entre los grupos de pacientes y controles permanecen significativas en la evaluación neuropsicológica realizada a los dos años de seguimiento, obteniendo los pacientes puntuaciones entre 0.49 y 1.02 DE por debajo del grupo normativo en todos los dominios cognitivos. Una vez más, el aprendizaje y memoria es el área más afectada y la atención la menos afectada.

Sin embargo, en esta evaluación existen dos puntuaciones aisladas en las que no hay diferencias entre los grupos: el número de categorías completadas del WCST y la puntuación de Interferencia del Test de *Stroop*. Dentro de los pocos estudios longitudinales realizados con adolescentes, sólo uno realizado por nuestro grupo

(Mayoral y cols., 2008) realiza comparaciones transversales de los grupos tras el periodo de seguimiento. En este estudio también se observa que, a los dos años, no existen diferencias entre pacientes y controles en tres pruebas aisladas: Dígitos directos, Reconocimiento del TAVEC y, al igual que en este estudio, Interferencia del *Stroop*.

Puesto que cuando los test individuales se agrupan en dominios cognitivos sí aparecen diferencias, es posible que la ausencia de significación estadística en pruebas aisladas se deba al menor poder estadístico asociado a estas variables, de forma específica. Existe otro estudio realizado en población adolescente (Brickman y cols., 2004) en el que estos dos índices (número de categorías del WCST e Interferencia del Test de *Stroop*) son los menos afectados dentro de todos los destinados a medir funciones ejecutivas, por lo que cabría plantearse si dichos índices son lo suficientemente sensibles como para detectar diferencias en población adolescente. En el caso del número de categorías del WCST, se puede estar produciendo un “efecto techo” que enmascare posibles diferencias entre pacientes y controles. Esta postura se va apoyada por el hecho de que existen diferencias significativas en otras medidas de esta misma prueba (ej: porcentaje de errores perseverativos), sugiriendo un peor rendimiento en la misma y por ende, una alteración de las funciones ejecutivas.

Signos neurológicos menores en niños y adolescentes con PIT

Puesto que en la literatura previa no hemos encontrado ningún trabajo en el que se analicen conjuntamente los signos neurológicos menores y la cognición, hemos decidido comentar los resultados en diferentes apartados de cara a una mayor claridad en la exposición.

En nuestra muestra, los pacientes con PIT mostraron diferencias significativas con el grupo control en todas las escalas de la NES así como en la puntuación total. Como ocurría con las pruebas cognitivas, a los dos años las diferencias entre los grupos continúan siendo significativas.

La mayor prevalencia y gravedad de los SNM en pacientes con psicosis ya había sido previamente descrita en población adulta, tanto en estudios con un diseño transversal (Buchanan y cols., 1989; Scheffer, 2004) como longitudinalmente (Bachmann y cols., 2005; Bombin y cols., 2005). En población adolescente, nuestros datos también

confirman los obtenidos en los estudios previos tanto transversales (Karp y cols., 2001; Zabala y cols., 2006) como longitudinales (Mayoral y cols., 2008).

En lo que se refiere al análisis de las distintas subescalas, en nuestra muestra, la subescala de “Otros” es la que presenta una peor puntuación en los dos momentos de evaluación. Como explicábamos en apartados anteriores, esta subescala incluye ítems que evalúan memoria a corto plazo, reflejos primitivos (signos de liberación frontal) y anomalías en el movimiento de los ojos y se la ha relacionado con el funcionamiento del lóbulo frontal. En la literatura previa, otros trabajos también aportan resultados interesantes en torno a esta subescala de la NES. Así, en un estudio previo de nuestro grupo con 24 adolescentes con PIT y 39 controles sanos (Zabala y cols., 2006) en el grupo control, todas las subescalas de la NES muestran una correlación inversa con la edad a excepción de la subescala “Otros”. Cuando se analiza este dato en profundidad, se observan que en el 75% de los controles sanos los reflejos evaluados en la escala “Otros” no aparecen y, por tanto, no puntúan. Así, la ausencia de correlación con la edad en el caso de los controles se debe más bien a la poca presencia de “casos positivos”, mientras que en el grupo de los pacientes, podría deberse a fallos en el desarrollo cerebral que causan la permanencia de estos reflejos que deberían desaparecer con el tiempo (en población sana, deberían desaparecer antes de los 12 años). Aplicando estas conclusiones a nuestra muestra, podemos pensar que la gran diferencia entre pacientes y controles en las puntuaciones en esa escala puede deberse tanto al buen rendimiento del grupo control, como al mal rendimiento del grupo de los pacientes por la presencia de reflejos primitivos muy poco prevalentes en adolescentes sanos.

En población adulta (Prikryl y cols., 2007) se ha observado que la puntuación en la subescala “Otros” es más alta en pacientes resistentes al tratamiento que en aquellos que responden mejor, por lo que parece que esta escala puede ser indicadora de mal pronóstico a largo plazo. Además, en un estudio realizado con 85 pacientes con esquizofrenia y 36 controles sanos, la subescala “Otros” es la más sensible a la hora de discriminar pacientes con esquizofrenia frente a sujetos sanos, incluso cuando se trata de pacientes con un buen nivel intelectual (Arango y cols., 1999). Asimismo, esta subescala se ha identificado como la que mejor discrimina a sujetos con rasgos de psicoticismo en población sana (Barkus y cols., 2006).

Por tanto, podríamos concluir que los signos neurológicos menores agrupados en la subescala “Otros” parecen marcadores fiables de la presencia o riesgo de sufrir un trastorno psicótico, así como del pronóstico del paciente con trastorno psicótico.

Influencia de variables clínicas en el rendimiento cognitivo

La dosis de antipsicóticos diaria no ha mostrado condicionar de forma significativa el rendimiento cognitivo de nuestra muestra de pacientes con un primer episodio de PIT. La dosis de antipsicóticos no correlacionó con ninguna de las puntuaciones resumen de los dominios cognitivos y SNM, y de entre un total de 18 variables neuropsicológicas examinadas, sólo correlacionó con 3 en el momento basal, y con ninguna en el seguimiento a dos años. Además, el tamaño del efecto de las asociaciones significativas es mínimo, ya que el tratamiento farmacológico explicaría alrededor de un 4 % de la varianza del déficit cognitivo. Por otro lado, cuando se realiza un análisis de regresión con la sintomatología y la dosis de medicación como variables independientes, y las variables neuropsicológicas como dependientes, se observa que mientras que la sintomatología explica el 3,3% de la varianza en cognición, la dosis de medicación no explica ninguna proporción de varianza. Es decir, que la correlación encontrada entre tratamiento farmacológico y las dos variables neuropsicológicas está mediada o condicionada por la relación existente entre síntomas y tratamiento (los pacientes más graves son también los que más medicación reciben), más que existir una influencia directa de los fármacos sobre el funcionamiento cognitivo.

En lo que se refiere a los síntomas, en la visita basal, las pruebas neuropsicológicas con mayor asociación con la sintomatología (negativa y general) fueron las relacionadas con las funciones ejecutivas y los signos neurológicos menores (principalmente, con la subescala de “Integración sensorial”). Revisando la literatura previa, dicha asociación aparece en numerosos estudios que miden cognición (Basso y cols., 1998; Schubert y cols., 2004; Bozikas y cols., 2004; Rhinewine y cols., 2005), y signos neurológicos menores (Buchanan y cols., 1990; Arango y cols., 2000; Tiryaki y cols., 2003). En la visita de dos años, las correlaciones varían respecto a la visita basal: los síntomas positivos aparecen asociados a escalas aisladas de funciones ejecutivas y SNM, además de permanecer gran parte de las asociaciones entre cognición, síntomas negativos y psicopatología general. Los síntomas negativos correlacionan fundamentalmente con las puntuaciones en aprendizaje y memoria mientras que la sintomatología general mantiene el mismo perfil de correlaciones que

en la visita basal. Mientras que la asociación de los síntomas negativos y el dominio aprendizaje y memoria sí es un resultado frecuente en estudios previos (Bozikas y cols., 2004; Fitzgerald y cols., 2004; Villalta-Gil y cols., 2006) la correlación de los síntomas positivos con el rendimiento neuropsicológico es un hallazgo inconsistente. Esta inconsistencia en relación al papel que juegan los síntomas positivos sobre la cognición, podría explicarse apelando a la relación existente entre los distintos tipos de síntomas (positivos, negativos y generales). Cuando analizamos este dato en la visita basal, los síntomas positivos no correlacionan de forma significativa con ninguno de los otros dos tipos (probablemente debido a la mayor dispersión de los datos). Sin embargo, en la visita de dos años, existe una correlación significativa de los síntomas positivos tanto con sintomatología negativa como con general.

Puesto que tanto nuestros datos como la literatura refieren de forma consistente que la sintomatología negativa se asocia con el funcionamiento cognitivo, es muy probable que la asociación encontrada entre los síntomas positivos y la cognición esté producida por la correlación que existe entre sintomatología positiva y negativa en este momento de evaluación ($r = 0,512$). Así, la única correlación “real” sería la encontrada entre cognición y sintomatología negativa. Para comprobar esta hipótesis se hizo un análisis de regresión que mostró que los síntomas negativos y generales explican el 22% de la varianza de las funciones ejecutivas y los síntomas negativos por sí mismos, explican el 8% de la varianza en la subescala “Integración sensorial”, que es la más afectada por la sintomatología dentro de los SNM. De acuerdo al análisis de regresión, los síntomas positivos no explicarían ninguna proporción de la varianza de la cognición en ninguno de los dos casos, una vez ya se ha comprobado el efecto de la asociación entre síntomas negativos y psicopatología general con la cognición.

Puesto que la evaluación realizada a los dos años está menos influenciada por la sintomatología aguda, ya que los pacientes están más estables, podemos considerarla una evaluación más “pura” y que refleja con más claridad la relación existente entre sintomatología psicótica y neuropsicología. Por tanto, podemos afirmar que en nuestra muestra de pacientes con primer episodio psicótico en la adolescencia, la sintomatología negativa y la general están relacionadas con el rendimiento cognitivo, de forma similar a las asociaciones encontradas en estudios con adultos con trastornos psicóticos.

7.2 HIPÓTESIS 2

Dentro del grupo de pacientes, aquellos con un diagnóstico de esquizofrenia presentan una mayor afectación neuropsicológica y un mayor número de signos neurológicos menores que aquellos con otras psicosis. Estas diferencias aparecen tanto en la evaluación basal como en el seguimiento a dos años.

Cuando se comparó el funcionamiento cognitivo entre los distintos subgrupos diagnósticos, no aparecieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las pruebas aplicadas y, por tanto, en ninguno de los dominios cognitivos ni en los signos neurológicos menores. Sin embargo, aunque no se alcanzara la significación estadística, el subgrupo de pacientes con esquizofrenia presentaba el mayor deterioro cognitivo medio medido cuantitativamente, al menos en algunos dominios cognitivos. Estos resultados se observaron tanto en la visita basal como en la visita de dos años.

Perfil cognitivo en los distintos subgrupos diagnósticos

Cuando se revisa la literatura existente acerca de la especificidad del deterioro cognitivo en los distintos tipos de psicosis, los datos distan mucho de ser homogéneos. Al igual que ocurre con adultos, aunque la mayoría de los estudios describen un déficit cognitivo global más marcado en los pacientes con esquizofrenia (McClellan y cols., 2004; Fitzgerald y cols., 2004; Fagerlund y cols., 2006), aún no se ha llegado a un acuerdo acerca de si existe un perfil neuropsicológico que diferencie unos diagnósticos de otros. En población adolescente, sólo en un estudio de los cinco que hemos encontrado, los déficit de memoria diferencian entre los grupos de EIT y psicosis afectivas (Fitzgerald y cols., 2004), encontrándose que el grupo de EIT tiene mayor afectación. Cuando la comparación se realiza con psicosis no especificada, se vuelven a mostrar que en pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia los déficit de aprendizaje verbal son más acusados (Kumra y cols., 2000). Los autores consideran que este dato es muy relevante pues varios trabajos en adultos apuntan a que los pacientes con esquizofrenia tienen un déficit selectivo en el aprendizaje (Saykin y cols., 1991; Palmer y cols., 1997) y que este déficit está asociado con un peor pronóstico funcional (Green, 1996). Sin embargo, en nuestro estudio no se replica este resultado pues aunque nuestros pacientes con EIT, presentan un peor rendimiento que el grupo de pacientes bipolares y el de otras psicosis en el dominio de aprendizaje y memoria, dichas diferencias no alcanzan la significación estadística. Una posible explicación a esta ausencia de diferencias es que los trastornos bipolares de inicio

temprano sean más graves que los de inicio en la edad adulta, al menos en lo que a la afectación del aprendizaje se refiere, mientras que la esquizofrenia de inicio temprano y la de inicio en la edad adulta serían similares en características y gravedad. Por este motivo, no se encontrarían diferencias entre ambos diagnósticos en población adolescente, puesto que tendrían un grado de afectación parecido.

En nuestra muestra, el único dominio en el que los pacientes con esquizofrenia no presentan un peor rendimiento que los otros diagnósticos (aunque las diferencias no sean significativas) es el de atención. Sin embargo, éste es un resultado poco relevante por la ausencia de significación estadística y porque desaparece en la exploración a dos años. De hecho, la conclusión más extendida entre los estudios con adultos es que la alteración de la atención y la velocidad de procesamiento parece ser un rasgo común entre las psicosis, aunque tanto en esta función como en todas las demás, existe una tendencia a mayor afectación en valores absolutos, entre los pacientes con esquizofrenia (Stefanopoulou y cols., 2009).

En resumen, los resultados expuestos sugieren que las alteraciones cognitivas se presentan de forma similar en todos los grupos diagnósticos, sin haberse detectado un perfil diferencial. En consonancia con estos resultados, existen una serie de estudios realizados con adultos que, basándose en las características compartidas por la esquizofrenia y el trastorno bipolar, desafían el modelo Kraepeliano tradicional y buscan endofenotipos comunes para trastornos psicóticos, independientemente del diagnóstico. En esta línea, una reciente revisión (Hill y cols., 2008), trata de identificar perfiles cognitivos comunes tanto en pacientes como en familiares no afectados que puedan servir como fenotipos intermedios que guíen los estudios genéticos. Sus datos sugieren que la regulación de la atención, la memoria de trabajo, la memoria episódica y el funcionamiento emocional podrían ser endofenotipos potenciales tanto para esquizofrenia como para trastorno bipolar. Estos datos junto a otras evidencias empíricas a favor de la patogenia común (vulnerabilidad genética compartida, estudios de anatomía cerebral, respuesta al tratamiento antipsicótico, etc.) ponen de manifiesto el hecho de que tal vez sea más útil la distinción entre pacientes con y sin síntomas psicóticos que la distinción basada en categorías diagnósticas. Esta propuesta implicaría que el trastorno bipolar tipo I estaría más cerca de la esquizofrenia que del trastorno bipolar tipo II, con todas las implicaciones que este nuevo abordaje tendría a lo hora de afrontar tanto el estudio como la intervención en ambos tipos de trastorno bipolar (Stefanopoulou y cols., 2009).

Signos neurológicos menores en los distintos subgrupos diagnósticos

Al igual que ocurre con la cognición, en nuestra muestra de niños y adolescentes con PIT no se observaron diferencias significativas desde el punto de vista cuantitativo en la gravedad de los SNM entre los distintos subgrupos diagnósticos. Es más, en contra de lo planteado por nuestra hipótesis y aún sin tener en cuenta la ausencia de significación estadística, el subgrupo de pacientes con esquizofrenia no presenta un peor rendimiento cuando se le compara con los otros grupos, ni en la visita basal ni tras dos años de evolución. También como en cognición y tal y como esperábamos, no existe un perfil cualitativo diferente entre los distintos subgrupos diagnósticos.

Resulta difícil interpretar este resultado en comparación con la literatura previa, pues sólo hemos sido capaces de encontrar dos trabajos que comparen los SNM entre los distintos grupos diagnósticos en población adolescente. Uno de ellos es el realizado por nuestro grupo en un estudio previo (Zabala y cols., 2006) y en él, los SNM son más prevalentes en el subgrupo de esquizofrenia puesto que en su muestra, el 100% de los adolescentes con esquizofrenia presentaban uno o más SNM versus al 93% de los adolescentes con otras psicosis o el 64% de los controles sanos. Cuando se medía la prevalencia de dos o más SNM en el grupo de esquizofrenia aparecían en un 89% de los pacientes versus el 73% del grupo de otras psicosis y el 28% de los controles sanos. Sin embargo, en nuestra muestra, la medida utilizada para comparar entre los distintos grupos no es la prevalencia sino la gravedad de la afectación neurológica, medida a través de la puntuación total de la escala NES. Por lo tanto, nuestros resultados no serían comprables con los del estudio de Zabala y cols. (2006), pues las unidades de medida son distintas y parecen mostrar diferente sensibilidad.

El segundo estudio realizado con adolescentes y que compara SNM entre subgrupos diagnósticos también es realizado por nuestro grupo (Mayoral y cols., 2008) con una muestra de 24 adolescentes con PIT, (8 pacientes con esquizofrenia y 16 con otras psicosis). En este estudio, que utiliza la puntuación total de la escala NES como medida de gravedad, no aparecen diferencias entre los distintos subgrupos diagnósticos ni en la visita basal ni tras dos años de evolución. Otro estudio realizado por nuestro grupo, actualmente en prensa, proporciona datos en contra de la especificidad de los SNM en PIT, pues se observa que no existen diferencias entre los distintos subgrupos diagnósticos (esquizofrenia, bipolar y otras psicosis) ni en la gravedad de los SNM ni en los volúmenes cerebrales subcorticales. Este es el único estudio realizado en población adolescente en el que se analiza la relación entre SNM

y volúmenes cerebrales, por lo que al menos hasta el momento, parece que los datos de neuroimagen tampoco apoyan la distinción basada en criterios diagnósticos propuesta por las clasificaciones actuales.

Al igual que ocurre con población adolescente, los estudios realizados con adultos están muy lejos de aclarar la cuestión que nos ocupa. Así, mientras que en varios trabajos sí se muestra una mayor prevalencia de algunos signos en los pacientes con esquizofrenia (Keshavan y cols., 2003; Boks y cols., 2004) otros proponen que los SNM no son específicos de ningún grupo diagnóstico y que las psicosis comparten características epidemiológicas así como anomalías neurológicas (Whitty y cols., 2006). Por tanto, y de cara a futuros estudios, es necesario seguir investigando en esta dirección, pero unificando criterios, diseños e instrumentos de evaluación pues sólo de esa forma podrán extraerse conclusiones más allá de la posible “contaminación” por aspectos metodológicos.

7.3 HIPÓTESIS 3

Dentro del grupo de controles sanos, los signos neurológicos menores disminuyen y el funcionamiento neuropsicológico mejora a lo largo de los dos años de seguimiento.

Cuando se realiza el seguimiento longitudinal del grupo de controles sanos, se pone de manifiesto una mejoría significativa de las funciones ejecutivas, del dominio aprendizaje y memoria así como de la puntuación de interferencia del Test de *Stroop*. Dentro de los SNM, la subescala “Integración sensorial” es la única que presenta una mejoría significativa a lo largo del seguimiento.

Analizando en profundidad las pruebas cognitivas en las que se observa una mejoría a lo largo del seguimiento, se observa que dicha mejora prácticamente se circunscribe a las funciones ejecutivas: Aunque en este estudio la puntuación de interferencia del Test de *Stroop* está incluida dentro del dominio de atención por ser una medida de atención selectiva, dicha medida tiene un gran componente ejecutivo, pues refleja la capacidad del sujeto para inhibir conductas automáticas. Por otra parte, debido a la estrecha relación entre el aprendizaje y las funciones ejecutivas, también es razonable pensar que parte de la mejoría observada en aprendizaje y memoria se debiera a la influencia del mejor funcionamiento ejecutivo experimentado con la edad. De hecho, si

se analizan los resultados se observa que dentro del área de aprendizaje y memoria los dos subtest que mejoran son el de “Recuerdo a corto plazo” y “Recuerdo a largo plazo” (ambos sin claves) en los cuales, la contribución de las funciones ejecutivas es mucho mayor que en los dos restantes (“Aprendizaje” y “Reconocimiento”).

Teniendo en cuenta que la edad media de los participantes en la visita basal es de 15 años, con un rango de entre 11 y 18 años, esta mejoría en las funciones ejecutivas del grupo de controles sanos es un resultado esperado pues coincide con la literatura previa que propone que dicha función es la última en desarrollarse.

Existen poco estudios meramente cognitivos que analicen la evolución de sujetos sin patología. Entre ellos, el Estudio del Desarrollo Cerebral Normal, llevado a cabo por *The Nacional Institutes of Health* en los Estado Unidos encuentra que, para la mayoría de las tareas cognitivas, la eficacia aumenta drásticamente entre los seis y diez años de edad, estabilizándose y aproximándose a niveles de rendimiento adulto alrededor de los doce años. Para algunas medidas, las puntuaciones aumentan de forma lineal desde los seis hasta los 16-18 años. Estas tareas se relacionan con procesamiento de información básica como por ejemplo, el *span* atencional o el espacial. Por el contrario, otras tareas con mayor implicación del funcionamiento ejecutivo como la fluencia verbal, el recuerdo inmediato y la comprensión lectora presentan una evolución no lineal durante la adolescencia de manera que la curva muestra una estabilización seguida por otro periodo de aceleración, lo que indicaría un nuevo pico de crecimiento durante la mitad de la adolescencia (Waber, 2007).

En cualquier caso, la interpretación de estos datos debe hacerse con cautela, pues al tratarse de datos transversales, sólo muestran la correlación entre la edad de los participantes y el rendimiento cognitivo. Los datos longitudinales que se deriven de la finalización de este estudio, arrojarán interesantes conclusiones de cara a la investigación del desarrollo cerebral tanto en sujetos sanos como con cualquier patología del neurodesarrollo.

En lo que se refiere a la evolución a lo largo del tiempo de los signos neurológicos menores, un reciente estudio longitudinal de cinco años realizado con 341 niños sanos de entre 11 y 15 años en el momento basal (Martins y cols., 2008), revela que los signos neurológicos menores disminuyen a lo largo del seguimiento y según avanza la

edad de los sujetos, aunque de forma diferente en función del género. Así, las chicas alcanzan sus niveles más bajos dos años antes que los chicos. Los autores concluyen por tanto, que el rápido cambio de los SNM durante la adolescencia sugiere que estos signos funcionan como marcador del desarrollo cerebral y que hay que tener en cuenta las diferencias entre géneros sobre todo en el contexto clínico. El hecho de que en nuestra muestra sólo hayamos observado disminución de uno de los cuatro “clusters” de SNM evaluados, puede deberse a que en nuestro estudio, el periodo de seguimiento es menor (dos años vs. cinco). Por otra parte, la edad de los sujetos es mayor, por lo que puede que el resto de los signos neurológicos menores ya hubieran mejorado antes de su inclusión en el estudio. Otra posibilidad es que la discrepancia entre los estudios se deba a los diferentes instrumentos de medida, pues mientras que nosotros utilizamos la escala NES, que está destinada a medir SNM en esquizofrenia, en el trabajo de Martins y cols. (2008), se utiliza un examen neurológico que evalúa la función motora fina y gruesa, así como la presencia de hiperactividad e impulsividad motora. Esta evaluación parece ser más sensible a la hora de detectar SNM en población sana.

La mejora a nivel cognitivo y neurológico observada en algunos dominios de los sujetos sanos a lo largo del seguimiento, podría deberse a los efectos de la práctica. De hecho, en un reciente meta-análisis sobre la evolución de la cognición en pacientes con esquizofrenia (Szöke y cols., 2008) se observa que tanto pacientes como controles (en este caso adultos) presentan una mejoría en casi todas las tareas cognitivas. Los autores atribuyen esta mejora principalmente al efecto de la práctica. Sin embargo, en este estudio se incluyen trabajos con un periodo de seguimiento muy corto (mínimo de un mes entre el test y el re-test) lo cual puede favorecer que se produzca aprendizaje entre una prueba y otra. En nuestro estudio, el intervalo temporal entre las dos evaluaciones es de dos años, con lo que se reduciría la tendencia a beneficiarse del efecto de la práctica previa. Así mismo, si las mejoras se debieran meramente al efecto de la práctica, dicha mejora debería ser más o menos homogénea para todas las pruebas administradas, cosa que no sucede. Más aún, existe una marcada coherencia entre las pruebas que mejoran, y las que no.

Además de los estudios meramente neuropsicológicos que avalan que las últimas funciones cognitivas en desarrollarse son las funciones ejecutivas, existen numerosos

datos derivados de estudios de neuroimagen que apoyan estos resultados y que revisaremos a continuación:

En primer lugar, los estudios anatómicos de resonancia magnética realizados en niños y adolescentes. Tanto los que tienen un diseño transversal (Pfefferbaum y cols., 1994) como los longitudinales (Gogtay y cols., 2004) coinciden en señalar que la sustancia gris cerebral aumenta desde el nacimiento hasta los 7 o 10 años (según áreas cerebrales) para luego disminuir progresivamente a lo largo de la adolescencia-vida adulta. Esta disminución se simultanea con un aumento progresivo de los volúmenes de sustancia blanca, lo que nos indicaría que la mielinización continúa durante la adolescencia hasta los 20 años aproximadamente, por lo que deberían existir correlatos de mejoría cognitiva producidos en esta edad. De hecho, existen algunos estudios en los que se demuestra que el adelgazamiento de la corteza junto con el aumento de sustancia blanca correlaciona con la mejoría en varias tareas cognitivas en las que están implicadas la corteza parietal y prefrontal (Sowell y cols., 2004; Lu y cols., 2007).

El hecho de que la corteza cerebral disminuya a la vez que aumenta la sustancia blanca podría explicarse mediante el proceso de “poda sináptica” (o *“pruning”*), que ocurre aproximadamente entre los 2 y 16 años de edad y que sigue una progresión de atrás hacia adelante, es decir, que las áreas corticales sensorio-motoras maduran antes que las que se encargan de otras funciones más superiores, de manera que lo último que madura, durante la infancia tardía y la adolescencia, es la corteza prefrontal dorsolateral y las áreas de asociación terciarias (Shaw y cols., 2006; 2008). Nuestros resultados son compatibles con estos datos pues las áreas que presentan una mejoría son la función ejecutiva (cuyas pruebas están relacionadas con el funcionamiento del lóbulo frontal) y la subescala “Integración sensorial” de la NES, que mide el funcionamiento de áreas de asociación. La mejoría encontrada en el área de aprendizaje y memoria sería compatible con un estudio longitudinal en el que se muestra que la sustancia gris incrementa hasta los 16 años en el lóbulo temporal (mientras que en otros lóbulos el pico de mayor volumen aparece en edades más tempranas) y es a partir de ese momento cuando empieza el descenso en el volumen de sustancia gris y el aumento del volumen de sustancia blanca. Por lo tanto, sujetos que se encuentran en la adolescencia (de 16 años en adelante) serían susceptibles de experimentar mejorías cognitivas en aprendizaje y memoria, pues el lóbulo temporal se considera el “sustrato biológico” de dicha función (Giedd y cols., 1999). Además,

existen otros estudios que demuestran que tanto la corteza frontal como la temporal continúan desarrollándose en la vida adulta (Sowell y cols., 2003; Gogtay y cols., 2004). Por último, y como comentábamos anteriormente, debido a la estrecha relación entre el aprendizaje y las funciones ejecutivas, parte de la mejoría en aprendizaje y memoria puede deberse a la influencia del mejor funcionamiento ejecutivo experimentado con la edad.

En lo que se refiere a otras técnicas de imagen no estructurales, también se aportan resultados en el mismo sentido. En primer lugar, estudios realizados con *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) que proporcionan información “in vivo” acerca de la dirección e integridad de los tractos neuronales, han descrito cambios en la mielinización durante la infancia y la adolescencia (Barnea-Goraly y cols., 2005; Snook y cols., 2005), que contribuyen a la mejoría cognitiva también producida con la edad (Nagy y cols., 2004; Liston y cols., 2006). En segundo lugar, estudios con Resonancia Magnética Espectroscópica, que nos informan acerca de la integridad neuronal a través de la concentración de determinados metabolitos, también apuntan hacia una rápida sinaptogénesis durante la infancia, seguida de una poda sináptica que se produce en la adolescencia (Kreis y cols., 1993). Mediante esta poda, se eliminarían conexiones sinápticas innecesarias, lo que contribuiría al refinamiento y consolidación de los procesos cognitivos. Por último, estudios con resonancia magnética funcional acerca del desarrollo cognitivo, ponen de manifiesto que la maduración del córtex prefrontal durante la infancia tardía y la adolescencia se relaciona con el desarrollo de funciones cognitivas de alto nivel como la lectura o el control inhibitorio del comportamiento y las emociones.

Por tanto, el hecho de que en nuestra muestra las áreas que presentan una mejoría estén relacionadas con el funcionamiento ejecutivo y la integración sensorial es un resultado esperado teniendo en cuenta la edad de los sujetos. Este resultado está en consonancia con los datos de neuroimagen que muestran diferentes patrones de evolución de las distintas áreas cerebrales en función de la edad.

7.4 HIPÓTESIS 4

Dentro del grupo de pacientes, el funcionamiento neuropsicológico y la prevalencia de signos neurológicos menores se mantendrán estables a lo largo de los dos años de seguimiento.

Al estudiar la evolución a lo largo del seguimiento en el grupo de pacientes, se observa una mejoría estadísticamente significativa de todos los dominios cognitivos y de la escala NES. Cuando se analizan las diferencias en la evolución en función del grupo al que pertenecen los sujetos (paciente/control), se observa que, a pesar de que en todas las áreas los pacientes se encuentran por debajo del rendimiento considerado normal, la evolución a lo largo del seguimiento es la misma e incluso mayor que en el grupo control en algunos dominios y pruebas aisladas.

Cuando se controla el efecto de la mejoría psicopatológica a través del análisis de la covarianza (MANCOVA) sobre la mejoría cognitiva en el grupo de los pacientes, se observa que en el dominio memoria de trabajo la evolución positiva en el periodo de seguimiento era secundaria a la mejoría sintomatológica. En cuanto a los signos neurológicos menores, la subescala “Coordinación motora” es la única cuya mejoría desaparece cuando se controla el efecto de la disminución de los síntomas.

Sin embargo, el hecho de que una muestra de pacientes pareados en edad con los controles, mejore en áreas en las que ni los mismos sujetos sanos presentan evolución, merece ser cuestionado. Como vimos en el párrafo anterior, existe una influencia clara de la mejoría sintomatológica sobre la mejoría cognitiva. En algunos casos, esa influencia puede detectarse y atenuarse estadísticamente, pero parece razonable pensar que en otros no es fácil de controlar. Teniendo en cuenta la edad de los sujetos y basándonos en estudios que analizan la evolución de las distintas áreas cerebrales (ver apartado anterior) podríamos esperar un mejor rendimiento en aquellas tareas cognitivas relacionadas con el lóbulo frontal, esto es, todas aquellas en las que el componente principal sea el ejecutivo. Eso es lo que observamos en nuestra muestra de controles sanos. El hecho de que los pacientes presenten una aparente mejoría en todas las áreas menos en memoria de trabajo, no se sustenta ni desde el punto de vista del sustrato cerebral ni cuando se compara con la evolución de los controles sanos. Por tanto, creemos que la evolución mostrada por los pacientes en nuestra muestra no es más que una falsa mejoría atribuible a la estabilización sintomatológica y que no ha sido posible controlar estadísticamente. De hecho, la mayoría de los estudios realizados con adultos apoyan esta estabilidad del déficit cognitivo, al menos durante los primeros años de evolución de la enfermedad. En una reciente revisión acerca del curso de los síntomas cognitivos en esquizofrenia (Ojeda y cols., 2007), en la que sólo se revisan estudios longitudinales (por ser los únicos

adecuados para documentar esta cuestión), se concluye que la mayoría de los datos apuntan a una estabilidad de los déficit cognitivos entre los 2 y 5 primeros años de la enfermedad. Sin embargo, y como ocurre en nuestra muestra, varios estudios con un periodo de seguimiento de alrededor de un año, muestran una mejoría inicial de la cognición que finalmente suele asociarse a la mejoría sintomatológica (Sweeney y cols., 1991; Hoff y cols., 1992; 2000).

En PIT, los tres únicos estudios longitudinales que hemos encontrado ponen de manifiesto una falta de progresión del déficit neuropsicológico (Wozniak, 2003; Mayoral y cols., 2008) e incluso mejoría (Gold y cols., 1999), aunque en este último caso, esta evolución positiva de la cognición está muy relacionada con la disminución de síntomas negativos.

En resumen, parece que aunque los síntomas psicóticos no son la causa de los déficit neuropsicológicos, sí juegan un papel modulador en el rendimiento cognitivo. Una explicación alternativa a esta cuestión es que tanto los síntomas como el déficit cognitivo tengan un origen común, un proceso subyacente a la enfermedad. En este caso, los síntomas y la cognición mejorarían juntos cuando ese proceso subyacente a la enfermedad mejora.

En lo que se refiere a la evolución de los SNM, la conclusión más generalizada que se desprende de los estudios previos con adultos es que estos signos permanecen relativamente estables a lo largo de la enfermedad, aumentando ligeramente en fases muy avanzadas de la misma y sufriendo pequeñas oscilaciones en función de variables de estado, como pueden ser las variaciones en la psicopatología (Bombin y cols., 2005). Sin embargo, en los últimos años una serie de estudios han empezado a obtener resultados que hablan de una mejoría a lo largo del tiempo de los SNM, según se estabiliza la enfermedad. (Whitty y cols., 2006; Prikryl y cols., 2007). Una posible explicación a estas discrepancias entre estudios es que los SNM no sean exclusivamente marcadores de rasgo o de estado de la psicosis, porque reúnen características de ambos marcadores (Prikryl y cols., 2007). Así, algunos subtipos de signos serían más estables e independientes de la sintomatología y otros fluctuarían en función de cómo evolucionara la enfermedad. Estos distintos tipos de evolución podrían estar relacionados con diferentes etiologías y patogénesis.

Otra posible explicación al hecho de que en algunos estudios los SNM presenten una evolución estable y en otros presenten mejoría puede deberse a las características de los pacientes incluidos en cada uno de los estudios. De hecho, en el mismo trabajo que citamos anteriormente, se observa que los pacientes menos recidivantes presentaban una reducción de todos los SNM a excepción de los de “Integración sensorial” tras un año de evolución, mientras que los más recidivantes sólo reducían significativamente la puntuación total de la NES (Prikryl y cols., 2007). Así, es posible que estudios que incluyan a pacientes más graves o resistentes al tratamiento encuentren mayores tasas de estabilidad en los SNM que aquellos estudios que incluyen pacientes con menos recaídas y por tanto de menor gravedad. En nuestra muestra, no tenemos datos acerca de las recaídas o recidivas de los pacientes pero sí disponemos de información acerca de la evolución de sus síntomas a lo largo del tiempo, lo cual podría ser un indicador de la gravedad de su patología, de manera que a menos mejoría durante el seguimiento, mayor gravedad. Así, realizando un análisis secundario en el que controlamos el efecto de la mejoría sintomatológica sobre la evolución de los signos neurológicos menores, observamos que, en nuestra muestra, la gravedad psicopatológica influye en la evolución de los signos. Esto es, al igual que ocurre en cognición, parte de las puntuaciones en la escala NES reflejan variaciones en la gravedad psicopatológica tratándose por tanto de una afectación secundaria que enmascara la afectación neurológica real.

Todos los datos discutidos hasta ahora se centraban en estudios realizados con adultos. El único estudio longitudinal de SNM en adolescentes que hemos encontrado es el realizado por nuestro equipo en un trabajo previo (Mayoral y cols., 2008). En él se concluye que los SNM permanecen estables a lo largo de los dos años de seguimiento pues la mejoría encontrada en todas la subescalas de la NES desaparecía cuando se controlaba el efecto de la mejoría sintomatológica. Sin embargo, en el presente estudio, la mejoría sintomatológica sólo parece afectar a los signos de “Coordinación motora”, como ya se comentó anteriormente. Esta discrepancia en los resultados de dos estudios en los que el planteamiento, los pacientes y el periodo de seguimiento son tan similares, puede explicarse por un refinamiento en el diseño y en los análisis estadísticos. Así, en el primer estudio, la medida de la sintomatología basal utilizada más tarde en los análisis se realizaba aproximadamente cuatro semanas antes que la exploración neuropsicológica, mientras que en el segundo estudio se utilizaba una medida de la sintomatología mucho más cercana a la evaluación cognitiva. El cambio en esta medida justifica los

diferentes resultados obtenidos y pone de manifiesto cómo pequeños detalles del diseño afectan tanto a los resultados como a las conclusiones de los estudios, por lo que es necesaria la replicación de resultados en diferentes muestras y circunstancias para poder contribuir al crecimiento del conocimiento científico.

En resumen, y para concluir este apartado, podríamos decir que, en consonancia con la literatura previa, nuestros datos apoyan la estabilidad de las alteraciones cognitivas en pacientes con un primer episodio psicótico en la infancia y la adolescencia, al menos durante las primeras fases de la enfermedad. La aparente mejoría en alguna de las pruebas puede deberse a la mejoría sintomatológica experimentada por los pacientes durante los dos primeros años de evolución de su enfermedad.

7.5 DISCUSIÓN GENERAL

Este trabajo pone de manifiesto que las alteraciones cognitivas están presentes durante la primera manifestación de la enfermedad. Este resultado, junto con la noción de que estas alteraciones pueden ser detectadas durante el curso premórbido (Niendam y cols., 2009) apoya uno de los postulados básicos de la hipótesis del neurodesarrollo. La cuestión del inicio del deterioro cognitivo en la esquizofrenia se ha abordado desde diferentes perspectivas. Uno de estos abordajes ha sido el estudio de sujetos vulnerables a desarrollar la enfermedad. En estas muestras, se han detectado alteraciones similares a las de los pacientes con esquizofrenia, pero con una menor afectación (Byrne y cols., 1999; Diwadkar y cols., 2006). Este patrón de afectación se puede interpretar como que el funcionamiento cognitivo sufre un mayor deterioro con la primera manifestación de la enfermedad. Sin embargo, esta conclusión puede resultar precipitada, ya que estos estudios invariablemente están incluyendo en su muestra de pre-esquizofrénicos, sujetos que nunca llegarán a desarrollar la enfermedad, y que por lo tanto pueden estar presentando un grado de afectación cognitiva inferior al que presentan los sujetos, dentro de la misma muestra de pre-esquizofrénicos, que sí desarrollarán esquizofrenia. Se han realizado estudios metodológicamente más apropiados para abordar la cuestión del inicio del deterioro cognitivo que incluyen la evaluación de los mismos sujetos, pre y post aparición de la enfermedad. Por ejemplo, la revisión retrospectiva de pruebas de rendimiento escolar de pacientes con esquizofrenia comparadas a las de sujetos normales ha puesto de relieve que el distanciamiento entre estas muestras ya empieza a estar presente a lo

largo de la infancia. Así, entre los 13 y los 16 años, el rendimiento de los adolescentes pre-esquizofrénicos en pruebas académicas comenzaba a distanciarse del de los adolescentes sanos (Fuller y cols., 2002). De forma similar, en otro estudio se evaluaron 44 primeros episodios de esquizofrenia y se comprobó que, en comparación con medidas tomadas a los 16 años, con anterioridad a que la enfermedad hiciera su aparición, el rendimiento cognitivo se mantuvo estable, mientras que para los sujetos sanos, se incrementó. Así mismo, la comparación de las puntuaciones a los 16 años, ya ponía de relieve diferencias significativas entre los sujetos sanos y los sujetos pre-esquizofrénicos (Caspi y cols., 2003). La presencia de los déficit cognitivos se ha documentado también en sujetos con síntomas prodrómicos (Hawkins y cols., 2004). Con todo esto, resulta plausible pensar que el funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia se desarrolla de acuerdo con lo que postula la hipótesis de neurodesarrollo: aquellas personas que en el futuro desarrollarán la enfermedad muestran ya el patrón de afectación cognitiva propio de la misma; según va madurando el cerebro, y las funciones cognitivas con él, este funcionamiento se va distanciando más de la población normal, hasta llegar a la gravedad de deterioro propio de la enfermedad, coincidiendo con la aparición de los primeros síntomas psicóticos, si bien con toda probabilidad, los síntomas negativos preceden la aparición de la enfermedad en la mayoría de los casos.

Los datos de nuestra muestra acerca de la evolución de la enfermedad, son también más compatibles con esta hipótesis que con la hipótesis de la neurodegeneración, pues en ninguno de los casos se observa un deterioro de las áreas cognitivas o los signos neurológicos menores. Es cierto que el periodo de seguimiento es demasiado corto como para extraer conclusiones definitivas, pues estudios realizados con adultos en los que los periodos de seguimiento son superiores a cinco años, muestran un lento pero progresivo deterioro de la cognición (Andreasen, 2004; Stirling y cols., 2003).

Desde un punto de vista más amplio, parece que aquellos estudios en los que como el nuestro, los periodos de seguimiento son menores de cinco años se observa una estabilización e incluso mejoría del deterioro cognitivo según se estabiliza la situación clínica. Sin embargo, parece existir una tendencia al deterioro moderado de la cognición a partir de los cinco años de evolución. En estudios con población geriátrica se ha observado también que los pacientes con esquizofrenia presentan un deterioro cognitivo mayor que aquellos con su misma edad y que no padecen la enfermedad

(Ojeda y cols., 2007). Por tanto, aunque nuestros datos apoyen la hipótesis del neurodesarrollo, no se puede descartar la hipótesis mixta, según la cual el origen de la patología sucedería de acuerdo con la hipótesis de neurodesarrollo, y a partir de cierto momento el cerebro seguiría experimentando cambios morfológicos mayores de los esperados para esa edad.

Otro dato interesante que se extrae de nuestros resultados es el hecho de que los pacientes bipolares presentan el mismo perfil evolutivo que los pacientes con esquizofrenia y otras psicosis, es decir, la cognición está muy afectada desde la evaluación basal y, al menos durante los dos primeros años de evolución, parece estabilizarse. En los últimos años, numerosos estudios han apoyado la definición de la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo (Lewis y cols., 2002; Weinberger y cols., 2003). Sin embargo, existen menos trabajos que hayan estudiado en profundidad si el trastorno bipolar está asociado primariamente con una alteración en el desarrollo cerebral. El solapamiento sintomático y neurobiológico entre esquizofrenia y trastorno bipolar, así como la existencia de alteraciones premórbidas en muchos pacientes bipolares, hace pensar en la existencia de alteraciones en el neurodesarrollo también en el trastorno bipolar, aunque la evidencia de las mismas aún es aún controvertida. En una reciente revisión acerca del tema se concluye que, en general, existen datos suficientes para apoyar la existencia de una maduración cerebral disfuncional en pacientes con trastorno bipolar. Estos datos proceden de estudios clínicos, epidemiológicos, neuropatológicos y de neuroimagen (Sanches y cols., 2008). Nuestros resultados y los de otros estudios de cognición en pacientes bipolares (Balanza-Martinez y cols., 2005) aportan otro grano de arena en la confirmación de la existencia de alteraciones en el funcionamiento cerebral ya desde el mismo momento de inicio de la enfermedad. Sin embargo, otros datos en contra como la relación entre anomalías en la anatomía cerebral y la duración de la enfermedad, hacen necesario un estudio más exhaustivo para aclarar esta cuestión de vital importancia en el entendimiento tanto del trastorno bipolar como de la psicosis en general.

7.6 LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Los resultados del presente estudio han de interpretarse considerando las siguientes limitaciones. En primer lugar, aunque era uno de los objetivos del reclutamiento, no se consiguió que los grupos experimental y control estuvieran pareados en todas las variables sociodemográficas. Para solventar este problema, dichas diferencias entre los grupos se controlaron *a posteriori* mediante técnicas estadísticas. En segundo lugar, resulta imposible eliminar y/o controlar por completo los efectos del tratamiento farmacológico, aunque sabemos que este factor podría influir en el rendimiento de algunas pruebas, inhibir el deterioro cognitivo o incluso mejorar la cognición a lo largo del tiempo. En tercer lugar, no se ha incluido un grupo control de pacientes con otra patología psiquiátrica que permita determinar la especificidad de las alteraciones cognitivas encontradas para la PIT. Por otra parte, conviene señalar que los resultados de este estudio permiten concluir que la afectación cognitiva en la PIT está presente en todos los dominios evaluados, pero no por ello ha de interpretarse que esta afectación es generalizada, puesto que dentro de nuestra amplia batería de pruebas, no se han incluido medidas de memoria para información no verbal, habilidades visoperceptivas o lenguaje.

A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio tiene algunas fortalezas principalmente relacionadas con las características de la muestra: el escaso tiempo de duración de la enfermedad y de exposición a los antipsicóticos en la evaluación basal minimiza el potencial efecto de confusión de estas variables. En segundo lugar, el diseño longitudinal utilizado es el más adecuado para medir cambios en la cognición relacionados con el paso del tiempo y existen pocos estudios en población adolescente que hayan utilizado este diseño.

Por último, el presente estudio deja abiertos algunos interrogantes que podrían convertirse en futuras líneas de investigación, tales como el seguimiento de la misma muestra durante un periodo de cinco años, el estudio de la evolución de la cognición en los distintos subgrupos diagnósticos, el análisis en profundidad del papel de la sintomatología y otras variables clínicas en el funcionamiento cognitivo de las personas con PIT o la correlación de los resultados obtenidos en cognición con datos procedentes de estudios de neuroimagen.

8 CONCLUSIONES

1. Los niños y adolescentes con un primer episodio psicótico presentan un déficit neuropsicológico que afecta las áreas de atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria y signos neurológicos menores. Este perfil de afectación cognitiva es similar al descrito en población adulta tanto en la naturaleza de estas alteraciones como en el grado de afectación, lo que apoya una continuidad biológica entre ambas entidades.

2. Dentro de las psicosis de inicio temprano, el perfil de afectación cognitiva es inespecífico entre los distintos subgrupos diagnósticos (esquizofrenia, trastorno bipolar y otras psicosis), al menos durante los dos primeros años de enfermedad.

3. Los niños y adolescentes sanos presentan una mejoría de las funciones ejecutivas y la integración sensorial a lo largo de los dos años de seguimiento. Esta evolución positiva es congruente con la edad de los sujetos.

4. Los niños y adolescentes con psicosis presentan una estabilización de la alteración cognitiva y los signos neurológicos menores en los dos primeros años de evolución de la enfermedad. En algunos casos se observa una leve mejoría, probablemente determinada por la mejoría sintomatológica. A pesar de que la evolución mostrada en todas las áreas es similar en grado a la presentada por los controles sanos, el rendimiento de los niños y adolescentes con psicosis sigue estando muy por debajo de lo esperado a lo largo de todo el seguimiento.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Addington, J. (2000). Negative symptoms and the relationship to cognitive functioning. Cognition in schizophrenia. T. H. Sharma, P. Oxford, Oxford University Press: 191-209.
2. Addington, J. y Addington, D. (1991). "Positive and negative symptoms of schizophrenia. Their course and relationship over time." Schizophr Res 5(1): 51-9.
3. Addington, J., Brooks, B.L. y Addington, D. (2003). "Cognitive functioning in first episode psychosis: initial presentation." Schizophr Res 62(1-2): 59-64.
4. Addington, J., Williams, J., Young, J. y Addington, D. (2004). "Suicidal behaviour in early psychosis." Acta Psychiatr Scand 109(2): 116-20.
5. Alaghband-Rad, J., McKenna, K., Gordon, C.T., Albus, K.E., Hamburger, S.D., Rumsey, J.M., Frazier, J.A., Lenane, M.C. y Rapoport, J.L. (1995). "Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 34(10): 1273-83.
6. Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E.H. y Kahn, R.S. (1999). "Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis." Am J Psychiatry 156(9): 1358-66.
7. Alessi, N., Naylor, M.W., Ghaziuddin, M. y Zubieta, J.K. (1994). "Update on lithium carbonate therapy in children and adolescents." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 33(3): 291-304.
8. American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington D.C., APA.
9. American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Text Revision. Washington D.C., APA.
10. Andreasen, N. (2004). Course of cognitive symptoms in schizophrenia: its relation to neuroanatomy and negative symptoms. Jornadas de Neuroimagen en psiquiatría. Madrid.
11. Andreasen, N.C. (1990). "Positive and negative symptoms: historical and conceptual aspects." Mod Probl Pharmacopsychiatry 24: 1-42.
12. Antonova, E., Kumari, V., Morris, R., Halari, R., Anilkumar, A., Mehrotra, R. y Sharma, T. (2005). "The relationship of structural alterations to cognitive deficits in schizophrenia: a voxel-based morphometry study." Biol Psychiatry 58(6): 457-67.
13. Arango, C., Bartko, J.J., Gold, J.M. y Buchanan, R.W. (1999). "Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia." Am J Psychiatry 156(9): 1349-57.
14. Arango, C. y Kahn, R. (2008). "Progressive brain changes in schizophrenia." Schizophr Bull 34(2): 310-1.
15. Arango, C., Kirkpatrick, B. y Buchanan, R.W. (2000). "Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia." Am J Psychiatry 157(4): 560-5.
16. Arango, C., Kirkpatrick, B. y Koenig, J. (2001). "At issue: stress, hippocampal neuronal turnover, and neuropsychiatric disorders." Schizophr Bull 27(3): 477-80.
17. Arango, C., Moreno, C., Martinez, S., Parellada, M., Desco, M., Moreno, D., Fraguas, D., Gogtay, N., James, A. y Rapoport, J. (2008). "Longitudinal brain changes in early-onset psychosis." Schizophr Bull 34(2): 341-53.

18. Arango, C., Parellada, M. y Moreno, D. (2004). "Clinical effectiveness of new generation antipsychotics in adolescent patients." Eur Neuropsychopharmacol 14 Suppl 4: S471-9.
19. Arango, C., Robles, O., Parellada, M., Fraguas, D., Ruiz-Sancho, A., Medina, O., Zabala, A., Bombin, I. y Moreno, D. (2009). "Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode." Eur Child Adolesc Psychiatry.
20. Arango, C. y Zabala, A. (2004). Estrategias de intervención temprana en esquizofrenia. Tratamiento de las psicosis. E. Vieta. Madrid, Aula Médica. Colección: Psiquiatría Global: 15-30.
21. Arango, C. (2002). Esquizofrenia: ¿Proceso atrófico, del desarrollo o ambos?" Ciclo vital y trastornos psiquiátricos graves. Madrid, Aula Médica: 37-55.
22. Arranz, M.J., Munro, J., Birkett, J., Bolonna, A., Mancama, D., Sodhi, M., Lesch, K.P., Meyer, J.F., Sham, P., Collier, D.A. y cols. (2000). "Pharmacogenetic prediction of clozapine response." Lancet 355(9215): 1615-6.
23. Asarnow, J.R., Tompson, M.C. y Goldstein, M.J. (1994). "Childhood-onset schizophrenia: a followup study." Schizophr Bull 20(4): 599-617.
24. Asarnow, R.F. (1999). "Neurocognitive impairments in schizophrenia: a piece of the epigenetic puzzle." Eur Child Adolesc Psychiatry 8 Suppl 1: 15-8.
25. Asarnow, R.F., Asamen, J., Granholm, E., Sherman, T., Watkins, J.M. y Williams, M.E. (1994). "Cognitive/neuropsychological studies of children with a schizophrenic disorder." Schizophr Bull 20(4): 647-69.
26. Asarnow, R.F., Steffy, R.A., MacCrimmon, D.J. y Cleghorn, J.M. (1977). "An attentional assessment of foster children at risk for schizophrenia." J Abnorm Psychol 86(3): 267-75.
27. Bachmann, S., Bottmer, C. y Schroder, J. (2005). "Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: a follow-up study." Am J Psychiatry 162(12): 2337-43.
28. Baddeley, A. (1992). "Working memory." Science 255(5044): 556-9.
29. Baddeley, A. (2000). "The episodic buffer: a new component of working memory?" Trends Cogn Sci 4(11): 417-423.
30. Baddeley, A. y Hitch, G. (1974). Working Memory. Recent advances in learning and motivation. G. A. Bower. New York, Academic Press. 8: 47-90.
31. Balanza-Martinez, V., Tabares-Seisdedos, R., Selva-Vera, G., Martinez-Aran, A., Torrent, C., Salazar-Fraile, J., Leal-Cercos, C., Vieta, E. y Gomez-Beneyto, M. (2005). "Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study." Psychother Psychosom 74(2): 113-9.
32. Baldwin, P., Browne, D., Scully, P.J., Quinn, J.F., Morgan, M.G., Kinsella, A., Owens, J.M., Russell, V., O'Callaghan, E. y Waddington, J.L. (2005). "Epidemiology of first-episode psychosis: illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the cavan-monaghan study at 8 years." Schizophr Bull 31(3): 624-38.
33. Ballageer, T., Malla, A., Manchanda, R., Takhar, J. y Haricharan, R. (2005). "Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset?" J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 44(8): 782-9.
34. Banaschewski, T., Schulz, E., Martin, M. y Remschmidt, H. (2000). "Cognitive functions and psychopathological symptoms in early-onset schizophrenia." Eur Child Adolesc Psychiatry 9(1): 11-20.
35. Barkus, E., Stirling, J., Hopkins, R. y Lewis, S. (2006). "The presence of neurological soft signs along the psychosis proneness continuum." Schizophr Bull 32(3): 573-7.
36. Barnea-Goraly, N., Menon, V. y Eckert, M. (2005). "White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusor tensor imaging study." Cereb Cortex 15(12): 1848-1854.
37. Barrantes-Vidal, N., Aguilera, M., Campanera, S., Fatjo-Vilas, M., Guitart, M., Miret, S., Valero, S. y Fananas, L. (2007). "Working memory in siblings of schizophrenia patients." Schizophr Res 95(1-3): 70-5.

38. Bassett, A.S. (1992). "Chromosomal aberrations and schizophrenia. Autosomes." Br J Psychiatry 161: 323-34.
39. Basso, M., Nasrallah, H., Olson, S. y Bornstein, R. (1997). "Cognitive deficits distinguish patients with adolescent- and adult- onset schizophrenia." Neuropsych Neuropsychol Behav Neurol 10(2): 107-112.
40. Basso, M.R., Nasrallah, H.A., Olson, S.C. y Bornstein, R.A. (1998). "Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia." Schizophr Res 31(2-3): 99-111.
41. Bate, A.J., Mathias, J.L. y Crawford, J.R. (2001). "Performance on the Test of Everyday Attention and standard tests of attention following severe traumatic brain injury." Clin Neuropsychol 15(3): 405-22.
42. Battery, A.I.T. (1944). Manual of directions and scoring. Washington D.C., War Department, Adjutant General's Office.
43. Bauwens, F., Tracy, A., Pardoën, D., Vander Elst, M. y Mendlewicz, J. (1991). "Social adjustment of remitted bipolar and unipolar out-patients. A comparison with age- and sex-matched controls." Br J Psychiatry 159: 239-44.
44. Bedwell, J.S., Keller, B., Smith, A.K., Hamburger, S., Kumra, S. y Rapoport, J.L. (1999). "Why does postpsychotic IQ decline in childhood-onset schizophrenia?" Am J Psychiatry 156(12): 1996-7.
45. Bell, M.D., Zito, W., Greig, T. y Wexler, B.E. (2008). "Neurocognitive enhancement therapy with vocational services: work outcomes at two-year follow-up." Schizophr Res 105(1-3): 18-29.
46. Benedet, M.J. y Alexandre, M.A. (1998). Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. Madrid, TEA Ediciones, S.A.
47. Benton, A.L. y Hamsher, K.S. (1989). Multilingual Aphasia Examination. Iowa City, AJA Associates.
48. Berger, G.E., Wood, S. y McGorry, P.D. (2003). "Incipient neurovulnerability and neuroprotection in early psychosis." Psychopharmacol Bull 37(2): 79-101.
49. Bettles, B.A. y Walker, E. (1987). "Positive and negative symptoms in psychotic and other psychiatrically disturbed children." J Child Psychol Psychiatry 28(4): 555-68.
50. Biederman, J., Petty, C., Faraone, S.V. y Seidman, L. (2004). "Phenomenology of childhood psychosis: findings from a large sample of psychiatrically referred youth." J Nerv Ment Dis 192(9): 607-14.
51. Bilder, R.M., Goldman, R.S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J.A., Pappadopulos, E., Willson, D.F., Alvir, J.M., Woerner, M.G. y cols. (2000). "Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates." Am J Psychiatry 157(4): 549-59.
52. Bilder, R.M., Goldman, R.S., Volavka, J., Czobor, P., Hoptman, M., Sheitman, B., Lindenmayer, J.P., Citrome, L., McEvoy, J., Kunz, M. y cols. (2002). "Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder." Am J Psychiatry 159(6): 1018-28.
53. Bilder, R.M., Mukherjee, S., Rieder, R.O. y Pandurangi, A.K. (1985). "Symptomatic and neuropsychological components of defect states." Schizophr Bull 11(3): 409-19.
54. Birch HG, H.M. (1967). Etiology of schizophrenia: an overview of the relation of development to atypical behavior. Proceedings of the First Rochester International Conference of Schizophrenia. J. Romano. Amsterdam, Excerpta Medica: 92-110.
55. Birchwood, M., Todd, P. y Jackson, C. (1998). "Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis." Br J Psychiatry Suppl 172(33): 53-9.
56. Biswas, P., Malhotra, S., Malhotra, A. y Gupta, N. (2007). "Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood." Acta Psychiatr Scand 115(4): 295-303.

57. Bleuler, E. (1950). Dementia praecox or the group of schizophrenias. New York, International Universities Press.
58. Boks, M.P., Liddle, P.F., Burgerhof, J.G., Knegtering, R. y van den Bosch, R.J. (2004). "Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia." Acta Psychiatr Scand 110(1): 29-35.
59. Bombín, I. (2004). Análisis de la Evolución de los Déficits Cognitivos en la Esquizofrenia: Un Estudio Neuropsicológico Transversal. Tesis doctoral, Bilbao, Universidad de Deusto.
60. Bombin, I., Arango, C. y Buchanan, R. (2003). "Assessment Tools for Soft Signs." Psychiatric Annals 33(3): 170-176.
61. Bombin, I., Arango, C. y Buchanan, R.W. (2005). "Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later." Schizophr Bull 31(4): 962-77.
62. Bozikas, V.P., Kosmidis, M.H. y Karavatos, A. (2005). "Disproportionate impairment in semantic verbal fluency in schizophrenia: differential deficit in clustering." Schizophr Res 74(1): 51-9.
63. Bozikas, V.P., Kosmidis, M.H., Kioperlidou, K. y Karavatos, A. (2004). "Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia." Compr Psychiatry 45(5): 392-400.
64. Braff, D.L. (1993). "Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia." Schizophr Bull 19(2): 233-59.
65. Braun, C.M., Lapierre, D., Hodgins, S., Toupin, J., Leveille, S. y Constantineau, C. (1995). "Neurological soft signs in schizophrenia: are they related to negative or positive symptoms, neuropsychological performance, and violence?" Arch Clin Neuropsychol 10(6): 489-509.
66. Breier, A., Schreiber, J.L., Dyer, J. y Pickar, D. (1991). "National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome." Arch Gen Psychiatry 48(3): 239-46.
67. Brenner, H., Roder, V., Hodel, B., Kienzie, N., Reed, D. y Lieberman, R. (1994). Integrated psychological therapy for schizophrenic patients. Seattle, Hogrefe & Huber.
68. Brickman, A.M., Buchsbaum, M.S., Bloom, R., Bokhoven, P., Paul-Oudouard, R., Haznedar, M.M., Dahlman, K.L., Hazlett, E.A., Aronowitz, J., Heath, D. y cols. (2004). "Neuropsychological functioning in first-break, never-medicated adolescents with psychosis." J Nerv Ment Dis 192(9): 615-22.
69. Broadbent, D.E. (1958). Perception and communication. Londres, Pergamon Press, Ltd.
70. Browne, S., Clarke, M., Gervin, M., Lane, A., Waddington, J.L., Larkin, C. y O'Callaghan, E. (2000). "Determinants of neurological dysfunction in first episode schizophrenia." Psychol Med 30(6): 1433-41.
71. Buchanan, R.W. y Carpenter, W.T. (1994). "Domains of psychopathology: an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia." J Nerv Ment Dis 182(4): 193-204.
72. Buchanan, R.W., Davis, M., Goff, D., Green, M.F., Keefe, R.S., Leon, A.C., Nuechterlein, K.H., Laughren, T., Levin, R., Stover, E. y cols. (2005). "A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia." Schizophr Bull 31(1): 5-19.
73. Buchanan, R.W. y Heinrichs, D.W. (1989). "The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia." Psychiatry Res 27(3): 335-50.
74. Buchanan, R.W., Holstein, C. y Breier, A. (1994). "The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance." Biol Psychiatry 36(11): 717-25.
75. Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., Heinrichs, D.W. y Carpenter, W.T., Jr. (1990). "Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia." Am J Psychiatry 147(3): 290-4.

76. Burd, L. y Kerbeshian, J. (1987). "A North Dakota prevalence study of schizophrenia presenting in childhood." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 26(3): 347-50.
77. Bush, G., Petrides, G. y Francis, A. (1997). "Catatonia and other motor syndromes in a chronically hospitalized psychiatric population." Schizophr Res 27(1): 83-92.
78. Byrne, M., Hodges, A., Grant, E., Owens, D.C. y Johnstone, E.C. (1999). "Neuropsychological assessment of young people at high genetic risk for developing schizophrenia compared with controls: preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHRS)." Psychol Med 29(5): 1161-73.
79. Calev, A. (1984). "Recall and recognition in mildly disturbed schizophrenics: the use of matched tasks." Psychol Med 14(2): 425-9.
80. Cannon-Spoor, H.E., Potkin, S.G. y Wyatt, R.J. (1982). "Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia." Schizophr Bull 8(3): 470-84.
81. Cannon, T.D., Zorrilla, L.E., Shtasel, D., Gur, R.E., Gur, R.C., Marco, E.J., Moberg, P. y Price, R.A. (1994). "Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers." Arch Gen Psychiatry 51(8): 651-61.
82. Caplan, R. (1994). "Communication deficits in childhood schizophrenia spectrum disorders." Schizophr Bull 20(4): 671-83.
83. Cardno, A.G., Rijsdijk, F.V., Sham, P.C., Murray, R.M. y McGuffin, P. (2002). "A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms." Am J Psychiatry 159(4): 539-45.
84. Carlsson, A. (2006). "The neurochemical circuitry of schizophrenia." Pharmacopsychiatry 39 Suppl 1: S10-4.
85. Carlsson, A. y Carlsson, M.L. (2006). "A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery." Dialogues Clin Neurosci 8(1): 137-42.
86. Carlsson, A., Waters, N. y Carlsson, M.L. (1999). "Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 249 Suppl 4: 37-43.
87. Carpenter, W.T., Jr., Arango, C., Buchanan, R.W. y Kirkpatrick, B. (1999). "Deficit psychopathology and a paradigm shift in schizophrenia research." Biol Psychiatry 46(3): 352-60.
88. Carpenter, W.T., Jr., Heinrichs, D.W. y Wagman, A.M. (1988). "Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept." Am J Psychiatry 145(5): 578-83.
89. Caspi, A., Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Kaplan, Z., Knobler, H., Davidson-Sagi, N. y Davidson, M. (2003). "Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode." Schizophr Res 65(2-3): 87-94.
90. Cassano, G.B., Pini, S., Saettoni, M., Rucci, P. y Dell'Osso, L. (1998). "Occurrence and clinical correlates of psychiatric comorbidity in patients with psychotic disorders." J Clin Psychiatry 59(2): 60-8.
91. Cassens, G. (1990). "Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients." Schizophr. Bull. 16: 477-499.
92. Castro-Fornieles, J., Parellada, M., Gonzalez-Pinto, A., Moreno, D., Graell, M., Baeza, I., Otero, S., Soutullo, C.A., Crespo-Facorro, B., Ruiz-Sancho, A. y cols. (2007). "The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results." Schizophr Res 91(1-3): 226-37.
93. Clark, A.F. y Lewis, S.W. (1998). "Treatment of schizophrenia in childhood and adolescence." J Child Psychol Psychiatry 39(8): 1071-81.
94. Cohen, A.S., Saperstein, A.M., Gold, J.M., Kirkpatrick, B., Carpenter, W.T., Jr. y Buchanan, R.W. (2007). "Neuropsychology of the deficit syndrome: new data and meta-analysis of findings to date." Schizophr Bull 33(5): 1201-12.
95. Colom, F., Vieta, E., Sanchez-Moreno, J., Palomino-Otiniano, R., Reinares, M., Goikolea, J.M., Benabarre, A. y Martinez-Aran, A. (2009). "Group

- psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial." Br J Psychiatry 194(3): 260-5.
96. Compton, M.T., Bollini, A.M., McKenzie Mack, L., Kryda, A.D., Rutland, J., Weiss, P.S., Bercu, Z., Esterberg, M.L. y Walker, E.F. (2007). "Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls." Schizophr Res 94(1-3): 64-73.
97. Cook, E.H., Jr. y Scherer, S.W. (2008). "Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions." Nature 455(7215): 919-23.
98. Cornblatt, B., Lencz, T. y Obuchowski, M. (2002). "The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives." Schizophr Res 54(1-2): 177-86.
99. Cornblatt, B.A. y Keilp, J.G. (1994). "Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia." Schizophr Bull 20(1): 31-46.
100. Correll, C.U. y Carlson, H.E. (2006). "Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45(7): 771-91.
101. Correll, C.U., Penzner, J.B., Parikh, U.H., Mughal, T., Javed, T., Carbon, M. y Malhotra, A.K. (2006). "Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents." Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 15(1): 177-206.
102. Costello, E.J., Angold, A., Burns, B.J., Erkanli, A., Stangl, D.K. y Tweed, D.L. (1996). "The Great Smoky Mountains Study of Youth. Functional impairment and serious emotional disturbance." Arch Gen Psychiatry 53(12): 1137-43.
103. Cripe, L.I. (1998). The ecological validity of executive function testing. Ecological validity of neuropsychological testing. R. J. Sbordone; y C. J. Long. Delray Beach, St. Lucie Press.
104. Crow, T.J. (1995). "A continuum of psychosis, one human gene, and not much else--the case for homogeneity." Schizophr Res 17(2): 135-45.
105. Cuesta, M.J., Peralta, V. y de Leon, J. (1996). "Neurological frontal signs and neuropsychological deficits in schizophrenic patients." Schizophr Res 20(1-2): 15-20.
106. Cullberg, J. (2003). "Stressful life events preceding the first onset of psychosis. An explorative study." Nord J Psychiatry 57(3): 209-14.
107. Chambers, W.J., Puig-Antich, J., Tabrizi, M.A. y Davies, M. (1982). "Psychotic symptoms in prepubertal major depressive disorder." Arch Gen Psychiatry 39(8): 921-7.
108. Chan, M.W., Yip, J.T. y Lee, T.M. (2004). "Differential impairment on measures of attention in patients with paranoid and nonparanoid schizophrenia." J Psychiatr Res 38(2): 145-52.
109. Chen, E.Y., Kwok, C.L., Au, J.W., Chen, R.Y. y Lau, B.S. (2000). "Progressive deterioration of soft neurological signs in chronic schizophrenic patients." Acta Psychiatr Scand 102(5): 342-9.
110. Chen, E.Y., Lam, L.C., Chen, R.Y. y Nguyen, D.G. (1996). "Negative symptoms, neurological signs and neuropsychological impairments in 204 Hong Kong Chinese patients with schizophrenia." Br J Psychiatry 168(2): 227-33.
111. Chen, W.J., Liu, S.K., Chang, C.J., Lien, Y.J., Chang, Y.H. y Hwu, H.G. (1998). "Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients." Am J Psychiatry 155(9): 1214-20.
112. Chen, Y.L., Chen, Y.H. y Mak, F.L. (2000). "Soft neurological signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings." J Nerv Ment Dis 188(2): 84-9.
113. Childs, B. y Scriver, C.R. (1986). "Age at onset and causes of disease." Perspect Biol Med 29(3 Pt 1): 437-60.
114. Chou, J.C., Solhkhah, R. y Serper, M. (2000). "Clinical research on antipsychotics in bipolar disorder." J Psychiatr Pract 6(6): 310-21.

Bibliografía

115. Dalen, P. (1965). "Family history, the electroencephalogram and perinatal factors in manic conditions." Acta Psychiatr Scand 41(4): 527-63.
116. De Hert, M., McKenzie, K. y Peuskens, J. (2001). "Risk factors for suicide in young people suffering from schizophrenia: a long-term follow-up study." Schizophr Res 47(2-3): 127-34.
117. De Sanctis (1906). Sobre alguna variedad de demencia precoz. Revista experimental de Medicina Legal: 141-65.
118. Delis, D., Kramer, J., Kaplan, E. y Ober, B. (1987). California Verbal Learning Test. San Antonio, The Psychological Corporation.
119. DeLisi, L.E., Sakuma, M., Tew, W., Kushner, M., Hoff, A.L. y Grimson, R. (1997). "Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia." Psychiatry Res 74(3): 129-40.
120. Deutsch, J.A. y Deutsch, D. (1963). "Attention: Some theoretical considerations." Psychol Rev 70: 80-90.
121. Dickinson, D., Bellack, A.S. y Gold, J.M. (2007). "Social/communication skills, cognition, and vocational functioning in schizophrenia." Schizophr Bull 33(5): 1213-20.
122. Dickinson, D. y Coursey, R.D. (2002). "Independence and overlap among neurocognitive correlates of community functioning in schizophrenia." Schizophr Res 56(1-2): 161-70.
123. Diwadkar, V.A., Montrose, D.M., Dworakowski, D., Sweeney, J.A. y Keshavan, M.S. (2006). "Genetically predisposed offspring with schizotypal features: an ultra high-risk group for schizophrenia?" Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 30(2): 230-8.
124. Done, D.J., Crow, T.J., Johnstone, E.C. y Sacker, A. (1994). "Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11." Bmj 309(6956): 699-703.
125. Douki, S., Taktak, M.J., Ben Zineb, S. y Cheour, M. (1999). "[Therapeutic strategies in the first psychotic episode]." Encephale 25(Spec No 3): 44-51.
126. Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., Goldman, D. y Weinberger, D.R. (2001). "Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia." Proc Natl Acad Sci U S A 98(12): 6917-22.
127. Egan, M.F., Hyde, T.M., Bonomo, J.B., Mattay, V.S., Bigelow, L.B., Goldberg, T.E. y Weinberger, D.R. (2001). "Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia." Am J Psychiatry 158(11): 1827-34.
128. Emsley, R., Turner, H.J., Oosthuizen, P.P. y Carr, J. (2005). "Neurological abnormalities in first-episode schizophrenia: temporal stability and clinical and outcome correlates." Schizophr Res 75(1): 35-44.
129. Erdmann, J., Shimron-Abarbanell, D., Rietschel, M., Albus, M., Maier, W., Korner, J., Bondy, B., Chen, K., Shih, J.C., Knapp, M. y cols. (1996). "Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia." Hum Genet 97(5): 614-9.
130. Erickson, W.D., Yellin, A.M., Hopwood, J.H., Realmuto, G.M. y Greenberg, L.M. (1984). "The effects of neuroleptics on attention in adolescent schizophrenics." Biol Psychiatry 19(5): 745-53.
131. Fagerlund, B., Pagsberg, A.K. y Hemmingsen, R.P. (2006). "Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders." Schizophr Res 85(1-3): 30-9.
132. Falloon, I.R., McGill, C.W., Boyd, J.L. y Pederson, J. (1987). "Family management in the prevention of morbidity of schizophrenia: social outcome of a two-year longitudinal study." Psychol Med 17(1): 59-66.

133. Faraone, S.V., Biederman, J., Wozniak, J., Mundy, E., Mennin, D. y O'Donnell, D. (1997). "Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania?" J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 36(8): 1046-55.
134. Fatjo-Vilas, M., Gourion, D., Campanera, S., Mouaffak, F., Levy-Rueff, M., Navarro, M.E., Chayet, M., Miret, S., Krebs, M.O. y Fananas, L. (2008). "New evidences of gene and environment interactions affecting prenatal neurodevelopment in schizophrenia-spectrum disorders: a family dermatoglyphic study." Schizophr Res 103(1-3): 209-17.
135. Findling, R.L. (2005). "Update on the treatment of bipolar disorder in children and adolescents." Eur Psychiatry 20(2): 87-91.
136. Fink, M. (2001). "Catatonia: syndrome or schizophrenia subtype? Recognition and treatment." J Neural Transm 108(6): 637-44.
137. Fitzgerald, D., Lucas, S., Redoblado, M.A., Winter, V., Brennan, J., Anderson, J. y Harris, A. (2004). "Cognitive functioning in young people with first episode psychosis: relationship to diagnosis and clinical characteristics." Aust N Z J Psychiatry 38(7): 501-10.
138. FitzGerald, M., MacDonald, D., Krainer, M., Hoover, I., O'Neil, E., Unsal, H., Silva-Arrieto, S., Finkelstein, D., Beer-Romero, P., C., Sgroi, D. y cols. (1996). "Germ-line BRCA1 mutations in Jewish women with early breast cancer." N. Engl. J. Med. 334: 143-149.
139. Flashman, L.A., Flaum, M., Gupta, S. y Andreasen, N.C. (1996). "Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia." Am J Psychiatry 153(4): 526-32.
140. Flyckt, L., Sydow, O., Bjerkenstedt, L., Edman, G., Rydin, E. y Wiesel, F.A. (1999). "Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls." Psychiatry Res 86(2): 113-29.
141. Ford, T., Goodman, R. y Meltzer, H. (2003). "The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 42(10): 1203-11.
142. Fraguas, D., Merchan-Naranjo, J., Laita, P., Parellada, M., Moreno, D., Ruiz-Sancho, A., Cifuentes, A., Giraldez, M. y Arango, C. (2008). "Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics." J Clin Psychiatry 69(7): 1166-75.
143. Freeman, L.N., Poznanski, E.O., Grossman, J.A., Buchsbaum, Y.Y. y Banegas, M.E. (1985). "Psychotic and depressed children: a new entity." J Am Acad Child Psychiatry 24(1): 95-102.
144. Frith, C. y Dolan, R. (1996). "The role of the prefrontal cortex in higher cognitive functions." Brain Res Cogn Brain Res 5(1-2): 175-81.
145. Fuller, R., Nopoulos, P., Arndt, S., O'Leary, D., Ho, B.C. y Andreasen, N.C. (2002). "Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance." Am J Psychiatry 159(7): 1183-9.
146. Galletly, C.A., Clark, C.R., McFarlane, A.C. y Weber, D.L. (1997). "Relationships between changes in symptom ratings, neurophysiological test performance and quality of life in schizophrenic patients treated with clozapine." Psychiatry Res 72(3): 161-6.
147. Garralda, M.E. (1985). "Characteristics of the psychoses of late onset in children and adolescents (a comparative study of hallucinating children)." J Adolesc 8(2): 195-207.
148. Gartner, J., Weintraub, S. y Carlson, G.A. (1997). "Childhood-onset psychosis: evolution and comorbidity." Am J Psychiatry 154(2): 256-61.
149. Gelder, M.L., Andreasen, N. (2003). Manifestaciones clínicas descriptivas de la esquizofrenia. Tratado de Psiquiatría. Barcelona. Tomo I. Sección 4.3.2: 681-687.

150. Geller, B. y Luby, J. (1997). "Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 36(9): 1168-76.
151. Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Bolhofner, K., Craney, J.L., Delbello, M.P. y Soutullo, C.A. (2000). "Diagnostic characteristics of 93 cases of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder." J Child Adolesc Psychopharmacol 10(3): 157-64.
152. Giedd, J.N., Blumenthal, J., Jeffries, N.O., Castellanos, F.X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A.C. y Rapoport, J.L. (1999). "Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study." Nat Neurosci 2(10): 861-3.
153. Giedd, J.N., Jeffries, N.O., Blumenthal, J., Castellanos, F.X., Vaituzis, A.C., Fernandez, T., Hamburger, S.D., Liu, H., Nelson, J., Bedwell, J. y cols. (1999). "Childhood-onset schizophrenia: progressive brain changes during adolescence." Biol Psychiatry 46(7): 892-8.
154. Gillberg, I.C., Hellgren, L. y Gillberg, C. (1993). "Psychotic disorders diagnosed in adolescence. Outcome at age 30 years." J Child Psychol Psychiatry 34(7): 1173-85.
155. Gittelman M. (1967). "Childhood schizophrenia: intellect, neurologic status, perinatal risk, prognosis and family pathology." Arch Gen Psychiatry 17: 16-25.
156. Gochman, P.A., Greenstein, D., Sporn, A., Gogtay, N., Nicolson, R., Keller, A., Lenane, M., Brookner, F. y Rapoport, J.L. (2004). "Childhood onset schizophrenia: familial neurocognitive measures." Schizophr Res 71(1): 43-7.
157. Gogtay, N., Giedd, J.N., Lusk, L., Hayashi, K.M., Greenstein, D., Vaituzis, A.C., Nugent, T.F., 3rd, Herman, D.H., Clasen, L.S., Toga, A.W. y cols. (2004). "Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood." Proc Natl Acad Sci U S A 101(21): 8174-9.
158. Golberg T.E. (1995). Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia: an overview. Psychopharmacology: The fourth generation of progress. F. K. Bloom, DJ. New York, Raven Press: 1245-1257.
159. Gold, J.M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T.E. y Weinberger, D.R. (1997). "Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia." Arch Gen Psychiatry 54(2): 159-65.
160. Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D.S. y Andreasen, N.C. (1999). "Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia." Am J Psychiatry 156(9): 1342-8.
161. Goldberg, T.E. (1989). Neuropsychology in the studies of psychopathology. Approaches to psychological assessment. M. Katz; y S. Wetzler. New York, Brunner-Mazel.
162. Goldberg, T.E. y Gold, J.M. (1995). Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. Psychopharmacology; The forth generation in progress. New York, Raven Press: 553-97.
163. Goldberg, T.E., Gold, J.M., Greenberg, R., Griffin, S., Schulz, S.C., Pickar, D., Kleinman, J.E. y Weinberger, D.R. (1993). "Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery." Am J Psychiatry 150(9): 1355-62.
164. Goldberg, T.E., Goldman, R.S., Burdick, K.E., Malhotra, A.K., Lencz, T., Patel, R.C., Woerner, M.G., Schooler, N.R., Kane, J.M. y Robinson, D.G. (2007). "Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first -episode schizophrenia " Arch Gen Psychiatry 64(10): 1115-1122.
165. Goldberg, T.E. y Weinberger, D.R. (1994). "The effects of clozapine on neurocognition: an overview." J Clin Psychiatry 55 Suppl B: 88-90.
166. Goldberg, T.E. (1995). Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia: an overview. Psychopharmacology: the fourth generation of progress. Bloom FK DJ. New York., Raven Press 1245-57.

167. Golden, C.J. (2001). STROOP: Test de colores y palabras. Madrid, TEA Ediciones S.A.
168. Goldfarb, W. (1967). Factors in the development of schizophrenic children: an approach to subclassification. Proceedings of the First Rochester International Conference of Schizophrenia
169. Romano, J.. Amsterdam, Excerpta Medica: 70-91.
170. Goldman-Rakic, P.S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behaviour by representational memory. Handbook of physiology, the nervous system, higher functions of the brain, Section I. F. Plum. Bethesda, MD, American Physiological Society. V. Part 1: 373-417.
171. Goldman-Rakic, P.S. (1994). "Working memory dysfunction in schizophrenia." J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6(4): 348-57.
172. Goldman, R.S., Axelrod, B.N., Tandon, R., Ribeiro, S.C., Craig, K. y Berent, S. (1993). "Neuropsychological prediction of treatment efficacy and one-year outcome in schizophrenia." Psychopathology 26(3-4): 122-6.
173. Goldstein, G. (1978). "Cognitive and perceptual differences between schizophrenics and organics." Schizophr Bull 4(2): 160-85.
174. Goldstein, K. (1939). The organism. New York, American Book.
175. Goldstein, K. (1959). Functional disturbances in brain damage. American Handbook of Psychiatry. S. Arieti. New York, Basic Books. I.
176. Gonzalez-Pinto, A., Gutierrez, M., Mosquera, F., Ballesteros, J., Lopez, P., Ezcurra, J., Figuerido, J.L. y de Leon, J. (1998). "First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms." J Affect Disord 50(1): 41-4.
177. Gonzalez-Pinto, A., van Os, J., Perez de Heredia, J.L., Mosquera, F., Aldama, A., Lalaguna, B., Gutierrez, M. y Mico, J.A. (2003). "Age-dependence of Schneiderian psychotic symptoms in bipolar patients." Schizophr Res 61(2-3): 157-62.
178. Goodwin FK. (1990). Manic-depressive illness. New York, Oxford University Press.
179. Gottesman, S.J. (1994). "Complications to the complex inheritance of schizophrenia." Clin Genet 46(1 Spec No): 116-23.
180. Gottesman, S.J. (1982). Schizophrenia: the Epigenetic Puzzle. Cambridge, Cambridge University Press.
181. Gourovitch, G.T., Weinberger D.R. (1996). "Verbal fluency deficits in patients with schizophrenia: semantic fluency is differentially impaired as compared to phonemic fluency." Neuropsychology 10: 573-577.
182. Green, M. y Walker, E. (1985). "Neuropsychological performance and positive and negative symptoms in schizophrenia." J Abnorm Psychol 94(4): 460-9.
183. Green, M. y Walker, E. (1986). "Attentional performance in positive- and negative-symptom schizophrenia." J Nerv Ment Dis 174(4): 208-13.
184. Green, M.F. (1996). "What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?" Am J Psychiatry 153(3): 321-30.
185. Green, M.F., Bracha, H.S., Satz, P. y Christenson, C.D. (1994). "Preliminary evidence for an association between minor physical anomalies and second trimester neurodevelopment in schizophrenia." Psychiatry Res 53(2): 119-27.
186. Green, M.F. y Nuechterlein, K.H. (1999). "Backward masking performance as an indicator of vulnerability to schizophrenia." Acta Psychiatr Scand Suppl 395: 34-40.
187. Green, W.H., Padron-Gayol, M., Hardesty, A.S. y Bassiri, M. (1992). "Schizophrenia with childhood onset: a phenomenological study of 38 cases." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 31(5): 968-76.
188. Griffiths, T.D., Sigmundsson, T., Takei, N., Rowe, D. y Murray, R.M. (1998). "Neurological abnormalities in familial and sporadic schizophrenia." Brain 121 (Pt 2): 191-203.
189. Gross, G. y Huber, G. (2008). "[Schizophrenia: neurodevelopmental disorder or degenerative brain process?]." Fortschr Neurol Psychiatr 76 Suppl 1: S57-62.

190. Gunduz, H., Woerner, M.G., Alvir, J.M., Degreef, G. y Lieberman, J.A. (1999). "Obstetric complications in schizophrenia, schizoaffective disorder and normal comparison subjects." Schizophr Res 40(3): 237-43.
191. Gupta, S., Andreasen, N.C., Arndt, S., Flaum, M., Schultz, S.K., Hubbard, W.C. y Smith, M. (1995). "Neurological soft signs in neuroleptic-naïve and neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects." Am J Psychiatry 152(2): 191-6.
192. Gur, R.E., Cowell, P., Turetsky, B.I., Gallacher, F., Cannon, T., Bilker, W. y Gur, R.C. (1998). "A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures." Arch Gen Psychiatry 55(2): 145-52.
193. Gur, R.E., Mozley, P.D., Shtasel, D.L., Cannon, T.D., Gallacher, F., Turetsky, B., Grossman, R. y Gur, R.C. (1994). "Clinical subtypes of schizophrenia: differences in brain and CSF volume." Am J Psychiatry 151(3): 343-50.
194. Gureje, O. (1988). "Neurological soft signs in Nigerian schizophrenics: a controlled study." Acta Psychiatr Scand 78(4): 505-9.
195. Gutierrez, B., Van Os, J., Valles, V., Guillamat, R., Campillo, M. y Fananas, L. (1998). "Congenital dermatoglyphic malformations in severe bipolar disorder." Psychiatry Res 78(3): 133-40.
196. Hagger, C., Buckley, P., Kenny, J.T., Friedman, L., Ubogy, D. y Meltzer, H.Y. (1993). "Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine." Biol Psychiatry 34(10): 702-12.
197. Hans, S.L., Marcus, J., Nuechterlein, K.H., Asarnow, R.F., Styr, B. y Auerbach, J.G. (1999). "Neurobehavioral deficits at adolescence in children at risk for schizophrenia: The Jerusalem Infant Development Study." Arch Gen Psychiatry 56(8): 741-8.
198. Harvey, P.D. y Keefe, R.S. (2001). "Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment." Am J Psychiatry 158(2): 176-84.
199. Harvey, P.D. y Pedley, M. (1989). "Auditory and visual distractibility in schizophrenia. Clinical and medication status correlations." Schizophr Res 2(3): 295-300.
200. Hawkins, K.A., Addington, J., Keefe, R.S., Christensen, B., Perkins, D.O., Zipursky, R., Woods, S.W., Miller, T.J., Marquez, E., Breier, A. y cols. (2004). "Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis." Schizophr Res 67(2-3): 115-22.
201. Heaton, R., Paulsen, J.S., McAdams, L.A., Kuck, J., Zisook, S., Braff, D., Harris, J. y Jeste, D.V. (1994). "Neuropsychological deficits in schizophrenics. Relationship to age, chronicity, and dementia." Arch Gen Psychiatry 51(6): 469-76.
202. Heaton, R.K., Baade, L.E. y Johnson, K.L. (1978). "Neuropsychological test results associated with psychiatric disorders in adults." Psychol Bull 85(1): 141-62.
203. Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G. y Custiss, G.C. (2001). Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Madrid, TEA Ediciones S.A.
204. Heaton, R.K., Vogt, A.T., Hoehn, M.M., Lewis, J.A., Crowley, T.J. y Stallings, M.A. (1979). "Neuropsychological impairment with schizophrenia vs. acute and chronic cerebral lesions." J Clin Psychol 35(1): 46-53.
205. Hegarty, J.D., Baldessarini, R.J., Tohen, M., Waternaux, C. y Oepen, G. (1994). "One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature." Am J Psychiatry 151(10): 1409-16.
206. Hegerl, U., Bottner, A.C., Holtschmidt-Taschner, B., Born, C., Seemuller, F., Scheunemann, W., Schutze, M., Grunze, H., Henkel, V., Mergl, R. y cols. (2008). "Onset of depressive episodes is faster in patients with bipolar versus unipolar

- depressive disorder: evidence from a retrospective comparative study." J Clin Psychiatry 69(7): 1075-80.
207. Heiervang, E., Stormark, K.M., Lundervold, A.J., Heimann, M., Goodman, R., Posserud, M.B., Ullebo, A.K., Plessen, K.J., Bjelland, I., Lie, S.A. y cols. (2007). "Psychiatric disorders in Norwegian 8- to 10-year-olds: an epidemiological survey of prevalence, risk factors, and service use." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 46(4): 438-47.
208. Heinrichs, D.W. y Buchanan, R.W. (1988). "Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia." Am J Psychiatry 145(1): 11-8.
209. Heinrichs, R.W. y Zakzanis, K.K. (1998). "Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence." Neuropsychology 12(3): 426-45.
210. Heller TH (1908). Über Dementia Infantilis (En Alemán).
211. Henin, A., Biederman, J., Mick, E., Hirshfeld-Becker, D.R., Sachs, G.S., Wu, Y., Yan, L., Ogutha, J. y Nierenberg, A.A. (2007). "Childhood antecedent disorders to bipolar disorder in adults: a controlled study." J Affect Disord 99(1-3): 51-7.
212. Herrán Gómez, M.L., Sierra-Biddle, D. (2004). Cap.2. La experiencia psicótica: desde la normalidad a la patología. Las fases iniciales de las enfermedades mentales. Psicosis. J. L. C. F. Vázquez-Barquero, J.L., Crespo Facorro, B., Herrán Andrés. Barcelona, Masson: 9-14.
213. Heun, R. y Maier, W. (1993). "The role of obstetric complications in schizophrenia." J Nerv Ment Dis 181(4): 220-6.
214. Hill, S.K. y Harris, M.S. (2008). "Neurocognitive allied phenotypes for schizophrenia and bipolar disorder." Schizophrenia Bulletin 34(4): 743-59.
215. Hjalmarsson, L., Corcos, M. y Jeammet, P. (2005). "[Selective serotonin reuptake inhibitors in Major Depressive Disorder in children and adolescents (ratio of benefits/risks)]." Encephale 31(3): 309-16.
216. Hoff, A.L., Harris, D., Faustman, W.O., Beal, M., DeVilliers, D., Mone, R.D., Moses, J.A. y Csernansky, J.G. (1996). "A neuropsychological study of early onset schizophrenia." Schizophr Res 20(1-2): 21-8.
217. Hoff, A.L., Riordan, H., O'Donnell, D., Stritzke, P., Neale, C., Boccio, A., Anand, A.K. y DeLisi, L.E. (1992). "Anomalous lateral sulcus asymmetry and cognitive function in first-episode schizophrenia." Schizophr Bull 18(2): 257-72.
218. Hoff, A.L., Sakuma, M., Razi, K., Heydebrand, G., Csernansky, J.G. y DeLisi, L.E. (2000). "Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia." Am J Psychiatry 157(11): 1824-8.
219. Hollingshead, A. y Redlich, F. (1958). Social Class and Mental Illness: A Community Study. New York.
220. Hollis, C. (1995). "Child and adolescent (juvenile onset) schizophrenia. A case control study of premorbid developmental impairments." Br J Psychiatry 166(4): 489-95.
221. Horan, W.P., Braff, D.L., Nuechterlein, K.H., Sugar, C.A., Cadenhead, K.S., Calkins, M.E., Dobie, D.J., Freedman, R., Greenwood, T.A., Gur, R.E. y cols. (2008). "Verbal working memory impairments in individuals with schizophrenia and their first-degree relatives: findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia." Schizophr Res 103(1-3): 218-28.
222. Houthoofd, S.A., Morrens, M. y Sabbe, B.G. (2008). "Cognitive and psychomotor effects of risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorder." Clin Ther 30(9): 1565-89.
223. Huxley, N.A., Rendall, M. y Sederer, L. (2000). "Psychosocial treatments in schizophrenia: a review of the past 20 years." J Nerv Ment Dis 188(4): 187-201.
224. Ismail, B.T., Cantor-Graae, E., Cardenal, S. y McNeil, T.F. (1998). "Neurological abnormalities in schizophrenia: clinical, etiological and demographic correlates." Schizophr Res 30(3): 229-38.

225. Isohanni, M., Isohanni, I., Koponen, H., Koskinen, J., Laine, P., Lauronen, E., Miettunen, J., Maki, P., Riala, K., Rasanen, S. y cols. (2004). "Developmental precursors of psychosis." Curr Psychiatry Rep 6(3): 168-75.
226. Jacobsen, B. y Kinney, D. (1980). "Perinatal complication in adopted and non adopted samples of schizophrenics and controls." Acta Psychiatr Scand(62 (sup 285)): 337-246.
227. Jacobsen, L.K. y Rapoport, J.L. (1998). "Research update: childhood-onset schizophrenia: implications of clinical and neurobiological research." J Child Psychol Psychiatry 39(1): 101-13.
228. Jarbin, H., Ott, Y. y Von Knorring, A.L. (2003). "Adult outcome of social function in adolescent-onset schizophrenia and affective psychosis." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 42(2): 176-83.
229. Johns, L.C. y van Os, J. (2001). "The continuity of psychotic experiences in the general population." Clin Psychol Rev 21(8): 1125-41.
230. Johnson, J.G., Cohen, P. y Brook, J.S. (2000). "Associations between bipolar disorder and other psychiatric disorders during adolescence and early adulthood: a community-based longitudinal investigation." Am J Psychiatry 157(10): 1679-81.
231. Johnson, M.H. y Magaro, P.A. (1987). "Effects of mood and severity on memory processes in depression and mania." Psychol Bull 101(1): 28-40.
232. Johnson, R.D., Oliver, P.L. y Davies, K.E. (2008). "SNARE proteins and schizophrenia: linking synaptic and neurodevelopmental hypotheses." Acta Biochim Pol 55(4): 619-28.
233. Jones, P., Rodgers, B., Murray, R. y Marmot, M. (1994). "Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort." Lancet 344(8934): 1398-402.
234. Jones, P.B., Barnes, T.R., Davies, L., Dunn, G., Lloyd, H., Hayhurst, K.P., Murray, R.M., Markwick, A. y Lewis, S.W. (2006). "Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUTLASS 1)." Arch Gen Psychiatry 63(10): 1079-87.
235. Kahn, H.S., Graff, M., Stein, A.D., Zybert, P.A., McKeague, I.W. y Lumey, L.H. (2008). "A fingerprint characteristic associated with the early prenatal environment." Am J Hum Biol 20(1): 59-65.
236. Kahn, R.S., Fleischhacker, W.W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I.P., Gheorghe, M.D., Rybakowski, J.K., Galderisi, S., Libiger, J. y cols. (2008). "Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial." Lancet 371(9618): 1085-97.
237. Kahneman, D. (1973). Attention and effort. New Jersey, Prentice-Hall, Inc.
238. Kaplan, H., Sadock, B. y Grebb, J. (1996). Esquizofrenia con inicio en la niñez. Sinopsis de psiquiatría. Madrid, Editorial Médica Panamericana: 1145-1149.
239. Karlsgodt, K.H., Sun, D., Jimenez, A.M., Lutkenhoff, E.S., Willhite, R., van Erp, T.G. y Cannon, T.D. (2008). "Developmental disruptions in neural connectivity in the pathophysiology of schizophrenia." Dev Psychopathol 20(4): 1297-327.
240. Karp, B.I., Garvey, M., Jacobsen, L.K., Frazier, J.A., Hamburger, S.D., Bedwell, J.S. y Rapoport, J.L. (2001). "Abnormal neurologic maturation in adolescents with early-onset schizophrenia." Am J Psychiatry 158(1): 118-22.
241. Kay, S.R. (1990). "Significance of the positive-negative distinction in schizophrenia." Schizophr Bull 16(4): 635-52.
242. Keefe, R.S., Young, C.A., Rock, S.L., Purdon, S.E., Gold, J.M. y Breier, A. (2006). "One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia." Schizophr Res 81(1): 1-15.
243. Kendler, K.S., Gruenberg, A.M. y Kinney, D.K. (1994). "Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national

- samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia." Arch Gen Psychiatry 51(6): 456-68.
244. Kendler, K.S., McGuire, M., Gruenberg, A.M., O'Hare, A., Spellman, M. y Walsh, D. (1993). "The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives." Arch Gen Psychiatry 50(7): 527-40.
245. Kendler, K.S., McGuire, M., Gruenberg, A.M., O'Hare, A., Spellman, M. y Walsh, D. (1993). "The Roscommon Family Study. III. Schizophrenia-related personality disorders in relatives." Arch Gen Psychiatry 50(10): 781-8.
246. Kendler, K.S., McGuire, M., Gruenberg, A.M., Spellman, M., O'Hare, A. y Walsh, D. (1993). "The Roscommon Family Study. II. The risk of nonschizophrenic nonaffective psychoses in relatives." Arch Gen Psychiatry 50(8): 645-52.
247. Kennard, M. (1960). "Value of equivocal signs in neurologic diagnosis." Neurology 10: 753-764.
248. Kenny, J.T., Friedman, L., Findling, R.L., Swales, T.P., Strauss, M.E., Jesberger, J.A. y Schulz, S.C. (1997). "Cognitive impairment in adolescents with schizophrenia." Am J Psychiatry 154(11): 1613-5.
249. Keshavan, M.S., Sanders, R.D., Sweeney, J.A., Diwadkar, V.A., Goldstein, G., Pettegrew, J.W. y Schooler, N.R. (2003). "Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses." Am J Psychiatry 160(7): 1298-304.
250. Kessing, L.V. (1998). "Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder." Psychol Med 28(5): 1027-38.
251. King, D.J. (1990). "The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function." Br J Psychiatry 157: 799-811.
252. King, D.J., Wilson, A., Cooper, S.J. y Waddington, J.L. (1991). "The clinical correlates of neurological soft signs in chronic schizophrenia." Br J Psychiatry 158: 770-5.
253. Kinney, D.K., Yurgelun-Todd, D.A. y Woods, B.T. (1999). "Neurologic signs of cerebellar and cortical sensory dysfunction in schizophrenics and their relatives." Schizophr Res 35(2): 99-104.
254. Kolvin, I. (1971). "Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification." Br J Psychiatry 118(545): 381-4.
255. Kowatch, R.A., Youngstrom, E.A., Danielyan, A. y Findling, R.L. (2005). "Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents." Bipolar Disord 7(6): 483-96.
256. Kraepelin, E. (1919). Dementia Praecox and Paraphrenia, Edinburgh: E. & S. Livingstone.
257. Kravariti, E., Morris, R.G., Rabe-Hesketh, S., Murray, R.M. y Frangou, S. (2003). "The Maudsley Early-Onset Schizophrenia Study: cognitive function in adolescent-onset schizophrenia." Schizophr Res 65(2-3): 95-103.
258. Kreis, R., Ernst, T. y Ross, B.D. (1993). "Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy." Magn Reson Med 30(4): 424-37.
259. Kumra, S., Kranzler, H., Gerbino-Rosen, G., Kester, H.M., De Thomas, C., Kafantaris, V., Correll, C.U. y Kane, J.M. (2008). "Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison." Biol Psychiatry 63(5): 524-9.
260. Kumra, S., Oberstar, J.V., Sikich, L., Findling, R.L., McClellan, J.M., Vinogradov, S. y Charles Schulz, S. (2008). "Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia." Schizophr Bull 34(1): 60-71.
261. Kumra, S., Shaw, M., Merka, P., Nakayama, E. y Augustin, R. (2001). "Childhood-onset schizophrenia: research update." Can J Psychiatry 46(10): 923-30.
262. Kumra, S., Wiggs, E., Bedwell, J., Smith, A.K., Arling, E., Albus, K., Hamburger, S.D., McKenna, K., Jacobsen, L.K., Rapoport, J.L. y cols. (2000).

- "Neuropsychological deficits in pediatric patients with childhood-onset schizophrenia and psychotic disorder not otherwise specified." Schizophr Res 42(2): 135-44.
263. Laita, P., Cifuentes, A., Doll, A., Llorente, C., Cortes, I., Parellada, M., Moreno, D., Ruiz-Sancho, A., Graell, M. y Arango, C. (2007). "Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents." J Child Adolesc Psychopharmacol 17(4): 487-502.
 264. Lane, A., Colgan, K., Moynihan, F., Burke, T., Waddington, J.L., Larkin, C. y O'Callaghan, E. (1996). "Schizophrenia and neurological soft signs: gender differences in clinical correlates and antecedent factors." Psychiatry Res 64(2): 105-14.
 265. Larsen, T.K., McGlashan, T.H. y Moe, L.C. (1996). "First-episode schizophrenia: I. Early course parameters." Schizophr Bull 22(2): 241-56.
 266. Lawrie, S.M., Whalley, H., Kestelman, J.N., Abukmeil, S.S., Byrne, M., Hodges, A., Rimmington, J.E., Best, J.J., Owens, D.G. y Johnstone, E.C. (1999). "Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia." Lancet 353(9146): 30-3.
 267. Lay, B., Blanz, B., Hartmann, M. y Schmidt, M.H. (2000). "The psychosocial outcome of adolescent-onset schizophrenia: a 12-year followup." Schizophr Bull 26(4): 801-16.
 268. Leeson, V.C., Barnes, T.R., Harrison, M., Matheson, E., Harrison, I., Mutsatsa, S.H., Ron, M.A. y Joyce, E.M. (2008). "The Relationship Between IQ, Memory, Executive Function, and Processing Speed in Recent-Onset Psychosis: 1-Year Stability and Clinical Outcome." Schizophr Bull.
 269. Lewis, D.A. y Levitt, P. (2002). "Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment." Annu Rev Neurosci 25: 409-32.
 270. Lewis, R. (1998). "Typical and atypical antipsychotics in adolescent schizophrenia: efficacy, tolerability, and differential sensitivity to extrapyramidal symptoms." Can J Psychiatry 43(6): 596-604.
 271. Lezak, M.D. (1995). Neuropsychological Assessment. Nueva York, Oxford University Press.
 272. Liddle, P.F. (1987). "Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction." Psychol Med 17(1): 49-57.
 273. Liddle, P.F. y Morris, D.L. (1991). "Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance." Br J Psychiatry 158: 340-5.
 274. Lieberman, J., Chakos, M., Wu, H., Alvir, J., Hoffman, E., Robinson, D. y Bilder, R. (2001). "Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia." Biol Psychiatry 49(6): 487-99.
 275. Lieberman, J., Stroup, T., McEvoy, J., Swartz, M., Rosenheck, R., Perkins, D., Keefe, R., Davis, S., Davis, C., Lebowitz, B. y cols. (2005). "Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) investigator: effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia." N Engl J Med 353: 1209-1223.
 276. Lieberman, J.A., Alvir, J.M., Koren, A., Geisler, S., Chakos, M., Sheitman, B. y Woerner, M. (1996). "Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia." Neuropsychopharmacology 14(3 Suppl): 13S-21S.
 277. Lindenmayer, J.P., Bernstein-Hyman, R. y Grochowski, S. (1994). "Five-factor model of schizophrenia. Initial validation." J Nerv Ment Dis 182(11): 631-8.
 278. Linszen, D., Dingemans, P. y Lenior, M. (2001). "Early intervention and a five year follow up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications." Schizophr Res 51(1): 55-61.
 279. Liston, C., Watts, R. y Tottenham, N. (2006). "Frontostriatal microstructure modulates efficient recruitment of cognitive control." Cereb Cortex 16(4): 553-560.
 280. Livingston, R. y Bracha, H.S. (1992). "Psychotic symptoms and suicidal behavior in hospitalized children." Am J Psychiatry 149(11): 1585-6.

281. Lohr, B.B. (1995). "Psychotic disorders." Child Adolesc Psychiatr Clin North Am 4: 237-254.
282. Lowe, D.G. y Mitterer, J.O. (1982). "Selective and divided Attention in a Stroop task." Can J Psychol 36(4): 684-700.
283. Lu, L., Leonard, C. y Thompson, P.M. (2007). "Normal developmental changes in inferior frontal gray matter are associated with improvement in phonological processing: a longitudinal MRI analysis." Cereb Cortex 17(5): 1092-1099.
284. Luria, A.R. (1973). The working brain: an introduction to neuropsychology. New York, Basic Books, Inc.
285. Lloyd, T., Dazzan, P., Dean, K., Park, S.B., Fearon, P., Doody, G.A., Tarrant, J., Morgan, K.D., Morgan, C., Hutchinson, G. y cols. (2008). "Minor physical anomalies in patients with first-episode psychosis: their frequency and diagnostic specificity." Psychol Med 38(1): 71-7.
286. Madsen, A.L., Vorstrup, S., Rubin, P., Larsen, J.K. y Hemmingsen, R. (1999). "Neurological abnormalities in schizophrenic patients: a prospective follow-up study 5 years after first admission." Acta Psychiatr Scand 100(2): 119-25.
287. Malec, J. (1978). "Neuropsychological assessment of schizophrenia versus brain damage: a review." J Nerv Ment Dis 166(7): 507-16.
288. Malla, A.K., Norman, R.M., Manchanda, R. y Townsend, L. (2002). "Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis." Psychol Med 32(6): 1109-19.
289. Martins, I., Lauterbach, M., Slade, P., Luís, H., DeRouen, T., Martin, M., Caldas, A., Leitao, J., Rosenbaum, G. y Townes, B. (2008). "A longitudinal study of neurological soft signs from late childhood into early adulthood." Dev Med Child Neurol 50(8): 602-7.
290. Mathalon, D.H., Sullivan, E.V., Lim, K.O. y Pfefferbaum, A. (2001). "Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study." Arch Gen Psychiatry 58(2): 148-57.
291. Maurer, K. y Biehl, H. (1988). "Inpatient treatment and recurrences in first-episode schizophrenics." Nervenheilkunde(7): 279-290.
292. Mayoral, M., Bombin, I., Zabala, A., Robles, O., Moreno, D., Parellada, M., Ruiz-Sancho, A. y Arango, C. (2008). "Neurological soft signs in adolescents with first episode psychosis: Two-year followup." Psychiatry Research 61(3): 344-8.
293. Mayoral, M., Zabala, A., Robles, O., Bombin, I., Andres, P., Parellada, M., Moreno, D., Graell, M., Medina, O. y Arango, C. (2008). "Neuropsychological functioning in adolescents with first episode psychosis: a two-year follow-up study." Eur Psychiatry 23(5): 375-83.
294. Maziade, M., Gingras, N., Rodrigue, C., Bouchard, S., Cardinal, A., Gauthier, B., Tremblay, G., Cote, S., Fournier, C., Boutin, P. y cols. (1996). "Long-term stability of diagnosis and symptom dimensions in a systematic sample of patients with onset of schizophrenia in childhood and early adolescence. I: nosology, sex and age of onset." Br J Psychiatry 169(3): 361-70.
295. McCarthy, J., Krasieski, K., Schvartz, I., Mercado, V., Daisy, N., Tobing, L. y Ryan, E. (2005). "Sustained attention, visual processing speed, and IQ in children and adolescents with Schizophrenia Spectrum disorder and Psychosis Not Otherwise Specified." Percept Mot Skills 100(3 Pt 2): 1097-106.
296. McClellan, J., McCurry, C., Snell, J. y DuBose, A. (1999). "Early-onset psychotic disorders: course and outcome over a 2-year period." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38(11): 1380-8.
297. McClellan, J., McCurry, C., Speltz, M.L. y Jones, K. (2002). "Symptom factors in early-onset psychotic disorders." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 41(7): 791-8.
298. McClellan, J., Prezbindowski, A., Breiger, D. y McCurry, C. (2004). "Neuropsychological functioning in early onset psychotic disorders." Schizophr Res 68(1): 21-6.

299. McFarlane, W.R., Dushay, R.A., Stastny, P., Deakins, S.M. y Link, B. (1996). "A comparison of two levels of family-aided assertive community treatment." Psychiatr Serv 47(7): 744-50.
300. McGorry, P.D., Edwards, J., Mihalopoulos, C., Harrigan, S.M. y Jackson, H.J. (1996). "EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management." Schizophr Bull 22(2): 305-26.
301. McGrath, J.J., van Os, J., Hoyos, C., Jones, P.B., Harvey, I. y Murray, R.M. (1995). "Minor physical anomalies in psychoses: associations with clinical and putative aetiological variables." Schizophr Res 18(1): 9-20.
302. McKay, A.P., Tarbuck, A.F., Shapleske, J. y McKenna, P.J. (1995). "Neuropsychological function in manic-depressive psychosis. Evidence for persistent deficits in patients with chronic, severe illness." Br J Psychiatry 167(1): 51-7.
303. McKenna, K., Gordon, C.T. y Rapoport, J.L. (1994). "Childhood-onset schizophrenia: timely neurobiological research." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 33(6): 771-81.
304. Medalia, A., Aluma, M., Tryon, W. y Merriam, A.E. (1998). "Effectiveness of attention training in schizophrenia." Schizophr Bull 24(1): 147-52.
305. Medicine, D. (1996). Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL).
306. Meltzer, H.Y., Park, S. y Kessler, R. (1999). "Cognition, schizophrenia, and the atypical antipsychotic drugs." Proc Natl Acad Sci U S A 96(24): 13591-3.
307. Merriam, A.E., Kay, S.R., Opler, L.A., Kushner, S.F. y van Praag, H.M. (1990). "Neurological signs and the positive-negative dimension in schizophrenia." Biol Psychiatry 28(3): 181-92.
308. Mesulam, M.M. (1985). Attention, confusional states and neglect. Principles in behavioural neurology. M. M. Mesulam. Philadelphia, F.A. Davis.
309. Miklowitz, D.J. (2006). "A review of evidence-based psychosocial interventions for bipolar disorder." J Clin Psychiatry 67 Suppl 11: 28-33.
310. Miller, T.J., Zipursky, R.B., Perkins, D., Addington, J., Woods, S.W., Hawkins, K.A., Hoffman, R., Preda, A., Epstein, I., Addington, D. y cols. (2003). "The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. II. Baseline characteristics of the "prodromal" sample." Schizophr Res 61(1): 19-30.
311. Mirsky, A.F. (1988). "Research on schizophrenia in the NIMH Laboratory of Psychology and Psychopathology, 1954-1987." Schizophr Bull 14(2): 151-6.
312. Mitrushina, M.N., Boone, K.B. y D'Elia, L.F. (1999). Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment. Nueva York/Oxford, Oxford University Press.
313. Mohamed, S., Paulsen, J.S., O'Leary, D., Arndt, S. y Andreasen, N. (1999). "Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients." Arch Gen Psychiatry 56(8): 749-54.
314. Mohr, F., Hubmann, W., Albus, M., Franz, U., Hecht, S., Scherer, J., Binder, J. y Sobizack, N. (2003). "Neurological soft signs and neuropsychological performance in patients with first episode schizophrenia." Psychiatry Res 121(1): 21-30.
315. Mohr, F., Hubmann, W., Cohen, R., Bender, W., Haslacher, C., Honicke, S., Schlenker, R., Wahlheim, C. y Werther, P. (1996). "Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 246(5): 240-8.
316. Moreno, D. (2004). Neuroimagen estructural en primeros episodios psicóticos de comienzo en la infancia y adolescencia. Medicina. Madrid, Universidad Autónoma.
317. Moreno, D., Moreno-Iniguez, M., Vigil, D., Castro-Fornieles, J., Ortuno, F., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., Baeza, I., Otero, S., Graell, M. y cols. (2009). "Obstetric complications as a risk factor for first psychotic episodes in childhood and adolescence." Eur Child Adolesc Psychiatry 18(3): 180-4.

318. Morice, R.D. y Igram, J.C. (1983). "Language complexity and age of onset of schizophrenia." Psychiatry Res 9(3): 233-42.
319. Mortensen, P.B. y Eaton, W.W. (1994). "Predictors for readmission risk in schizophrenia." Psychol Med 24(1): 223-32.
320. Murray, R.M., Lappin, J. y Di Forti, M. (2008). "Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation." Eur Neuropsychopharmacol 18 Suppl 3: S129-34.
321. Myin-Germeys, I., Delespaul, P. y van Os, J. (2005). "Behavioural sensitization to daily life stress in psychosis." Psychol Med 35(5): 733-41.
322. Nagy, Z., Westerberg, H. y Klingberg, T. (2004). "Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood." J Cogn Neurosci 16(7): 1227-1233.
323. Nicolson, R., Lenane, M., Hamburger, S.D., Fernandez, T., Bedwell, J. y Rapoport, J.L. (2000). "Lessons from childhood-onset schizophrenia." Brain Res Brain Res Rev 31(2-3): 147-56.
324. Nicolson, R., Lenane, M., Singaracharlu, S., Malaspina, D., Giedd, J.N., Hamburger, S.D., Gochman, P., Bedwell, J., Thaker, G.K., Fernandez, T. y cols. (2000). "Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: association with risk factors." Am J Psychiatry 157(5): 794-800.
325. Niendam, T.A., Jalbrzikowski, M. y Bearden, C.E. (2009). "Exploring Predictors of Outcome in the Psychosis Prodrome: Implications for Early Identification and Intervention." Neuropsychol Rev.
326. Nopoulos, P., Flashman, L., Flaum, M., Arndt, S. y Andreasen, N. (1994). "Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia." Schizophr Res 14(1): 29-37.
327. Norman, D.A. (1968). "Toward a theory of memory and attention." Psychol Rev 75: 522-536.
328. Norusis, M. (2006). SPSS for Windows (Versión 13.0). Chicago, IL: SPSS Inc.
329. Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E. y Green, M.F. (1994). "Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia." Acta Psychiatr Scand Suppl 384: 71-9.
330. Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., Ventura, J., Gitlin, M., Subotnik, K.L., Snyder, K.S., Mintz, J. y Bartzokis, G. (1994). "The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study." Acta Psychiatr Scand Suppl 382: 58-64.
331. Nuechterlein, K.H., Edell, W.S., Norris, M. y Dawson, M.E. (1986). "Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative symptoms." Schizophr Bull 12(3): 408-26.
332. O'Callaghan, E., Buckley, P., Madigan, C., Redmond, O., Stack, J.P., Kinsella, A., Larkin, C., Ennis, J.T. y Waddington, J.L. (1995). "The relationship of minor physical anomalies and other putative indices of developmental disturbance in schizophrenia to abnormalities of cerebral structure on magnetic resonance imaging." Biol Psychiatry 38(8): 516-24.
333. Oie, M. y Rund, B.R. (1999). "Neuropsychological deficits in adolescent-onset schizophrenia compared with attention deficit hyperactivity disorder." Am J Psychiatry 156(8): 1216-22.
334. Oie, M., Rund, B.R., Sundet, K. y Bryhn, G. (1998). "Auditory laterality and selective attention: normal performance in patients with early-onset schizophrenia." Schizophr Bull 24(4): 643-52.
335. Oie, M., Sunde, K. y Rund, B.R. (1999). "Contrasts in memory functions between adolescents with schizophrenia or ADHD." Neuropsychologia 37(12): 1351-8.
336. Ojeda, N., Pena, J., Sanchez, P., Elizagarate, E. y Ezcurra, J. (2008). "Processing speed mediates the relationship between verbal memory, verbal fluency, and functional outcome in chronic schizophrenia." Schizophr Res 101(1-3): 225-33.

337. Ojeda, N., Sanchez, P., Elizagarate, E., Yoller, A.B., Ezcurra, J., Ramirez, I. y Ballesteros, J. (2007). "Course of cognitive symptoms in schizophrenia: a review of the literature." Actas Esp Psiquiatr 35(4): 263-70.
338. Olin, S.C. y Mednick, S.A. (1996). "Risk factors of psychosis: identifying vulnerable populations premorbidly." Schizophr Bull 22(2): 223-40.
339. Palmer, B.W., Heaton, R.K., Paulsen, J.S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M.J., Zisook, S. y Jeste, D.V. (1997). "Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal?" Neuropsychology 11(3): 437-46.
340. Park, S. y Holzman, P.S. (1992). "Schizophrenics show spatial working memory deficits." Arch Gen Psychiatry 49(12): 975-82.
341. Penn, D.L. y Mueser, K.T. (1996). "Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia." Am J Psychiatry 153(5): 607-17.
342. Peralta, V. y Cuesta, M. (1994). "Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles." Actas Luso- Esp. Neurol. Psiquiatr. 22(4): 171-177.
343. Perlick, D., Mattis, S., Stastny, P. y Silverstein, B. (1992). "Negative symptoms are related to both frontal and nonfrontal neuropsychological measures in chronic schizophrenia." Arch Gen Psychiatry 49(3): 245-6.
344. Perlick, D., Stastny, P., Katz, I., Mayer, M. y Mattis, S. (1986). "Memory deficits and anticholinergic levels in chronic schizophrenia." Am J Psychiatry 143(2): 230-2.
345. Perlis, R.H., Miyahara, S., Marangell, L.B., Wisniewski, S.R., Ostacher, M., DelBello, M.P., Bowden, C.L., Sachs, G.S. y Nierenberg, A.A. (2004). "Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD)." Biol Psychiatry 55(9): 875-81.
346. Perry, W., Heaton, R.K., Potterat, E., Roebuck, T., Minassian, A. y Braff, D.L. (2001). "Working memory in schizophrenia: transient "online" storage versus executive functioning." Schizophr Bull 27(1): 157-76.
347. Pfefferbaum, A., Mathalon, D.H., Sullivan, E.V., Rawles, J.M., Zipursky, R.B. y Lim, K.O. (1994). "A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood." Arch Neurol 51(9): 874-87.
348. Pfuhlmann, B. y Stober, G. (2001). "The different conceptions of catatonia: historical overview and critical discussion." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 251 Suppl 1: 14-7.
349. Phillips, T.J., James, A.C., Crow, T.J. y Collinson, S.L. (2004). "Semantic fluency is impaired but phonemic and design fluency are preserved in early-onset schizophrenia." Schizophr Res 70(2-3): 215-22.
350. Portellano, J.A. (2007). Disfunción Cerebral Mínima. Neuropsicología Infantil (79-96). Síntesis. Madrid.
351. Portellano, J.A. (2005). Introducción a la Neuropsicología. McGraw Hill. Madrid.
352. Posner, M.I. (1978). Chronometric Explorations of Mind. New Jersey, Lawrence Erlbaum Associates.
353. Posner, M.I. y Boies, S.J. (1971). "Components of attention." Psychol Rev 78: 391-408.
354. Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., Murray, R. y Harrington, H. (2000). "Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study." Arch Gen Psychiatry 57(11): 1053-8.
355. Power, P.J., Bell, R.J., Mills, R., Herrman-Doig, T., Davern, M., Henry, L., Yuen, H.P., Khademy-Deljo, A. y McGorry, P.D. (2003). "Suicide prevention in first episode psychosis: the development of a randomised controlled trial of cognitive therapy for acutely suicidal patients with early psychosis." Aust N Z J Psychiatry 37(4): 414-20.
356. Prikryl, R., Ceskova, E., Kasperek, T. y Kucerova, H. (2007). "Neurological soft signs and their relationship to 1-year outcome in first-episode schizophrenia." Eur Psychiatry 22(8): 499-504.

357. Pulver, A.E. (2000). "Search for schizophrenia susceptibility genes." Biol Psychiatry 47(3): 221-30.
358. Purcell, S.M., Wray, N.R., Stone, J.L., Visscher, P.M., O'Donovan, M.C., Sullivan, P.F. y Sklar, P. (2009). "Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder." Nature 460(7256): 748-52.
359. Purdon, S.E. (1999). "Cognitive improvement in schizophrenia with novel antipsychotic medications." Schizophr Res 35 Suppl: S51-60.
360. Purdon, S.E., Jones, B.D., Stip, E., Labelle, A., Addington, D., David, S.R., Breier, A. y Tollefson, G.D. (2000). "Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia." Arch Gen Psychiatry 57(3): 249-58.
361. Rapoport, D. (2000). Childhood onset of "adult" psychopathology. Clinical and research advances. Washington DC, American Psychiatric Press.
362. Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Blumenthal, J., Hamburger, S., Jeffries, N., Fernandez, T., Nicolson, R., Bedwell, J., Lenane, M., Zijdenbos, A. y cols. (1999). "Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study." Arch Gen Psychiatry 56(7): 649-54.
363. Rappaport, D., Gill, M. y Schafer, R. (1945/46). Diagnostic Psychological Testing. Chicago, Year Book.
364. Reig, S., Moreno, C., Moreno, D., Burdalo, M., Janssen, J., Parellada, M., Zabala, A., Desco, M. y Arango, C. (2009). "Progression of brain volume changes in adolescent-onset psychosis." Schizophr Bull 35(1): 233-43.
365. Reimherr, J.P. y McClellan, J.M. (2004). "Diagnostic challenges in children and adolescents with psychotic disorders." J Clin Psychiatry 65 Suppl 6: 5-11.
366. Reitan, R.M. (1979). Manual for administration of Neuropsychological Tests Batteries for Adults and Children. Tucson, AZ, Neuropsychology Press.
367. Remschmidt, H. (1988). Schizophrene Psychosen im Kindesalter. Psychiatrie der Gegenwart. L. H. Kisker KP, Meyer JE, Moller C, Stromgren E. Berlin Heidelberg New York Tokio, Springer. VII: 89-117.
368. Remschmidt, H.M., M. Schulz, E., et al. (1991). The concept of positive and negative schizophrenia in child and adolescent psychiatry. Negative versus positive schizophrenia. A. A. Marneros, NC. Tsuang, MT. Berlin Heidelberg New York Tokio, Springer: 219-242.
369. Rhinewine, J.P., Lencz, T., Thaden, E.P., Cervellione, K.L., Burdick, K.E., Henderson, I., Bhaskar, S., Keehlisen, L., Kane, J., Kohn, N. y cols. (2005). "Neurocognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia: clinical correlates." Biol Psychiatry 58(9): 705-12.
370. Robinson, D.G., Woerner, M.G., Alvir, J.M., Bilder, R.M., Hinrichsen, G.A. y Lieberman, J.A. (2002). "Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder." Schizophr Res 57(2-3): 209-19.
371. Robles, O., Zabala, A., Bombin, I., Parellada, M., Moreno, D., Ruiz-Sancho, A. y Arango, C. (2009). "Cognitive Efficacy of Quetiapine and Olanzapine in Early-Onset First-Episode Psychosis." Schizophr Bull.
372. Rosa, A., Fananas, L., van Os, J., Ribchester, T., Davies, N., Arias, B., McDonald, A. y Murray, R.M. (2002). "Further evidence that congenital dermatoglyphic abnormalities are associated with psychosis: a twin study." Schizophr Bull 28(4): 697-701.
373. Rossi, A., De Cataldo, S., Di Michele, V., Manna, V., Ceccoli, S., Stratta, P. y Casacchia, M. (1990). "Neurological soft signs in schizophrenia." Br J Psychiatry 157: 735-9.
374. Rosso, I.M., Bearden, C.E., Hollister, J.M., Gasperoni, T.L., Sanchez, L.E., Hadley, T. y Cannon, T.D. (2000). "Childhood neuromotor dysfunction in

- schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study." Schizophr Bull 26(2): 367-78.
375. Rubin, P., Vorstrup, S., Hemmingsen, R., Andersen, H.S., Bendsen, B.B., Stromso, N., Larsen, J.K. y Bolwig, T.G. (1994). "Neurological abnormalities in patients with schizophrenia or schizophreniform disorder at first admission to hospital: correlations with computerized tomography and regional cerebral blood flow findings." Acta Psychiatr Scand 90(5): 385-90.
376. Rund, B.R. (1998). "A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients." Schizophr Bull 24(3): 425-35.
377. Rund, B.R., Moe, L., Sollien, T., Fjell, A., Borchgrevink, T., Hallert, M. y Naess, P.O. (1994). "The Psychosis Project: outcome and cost-effectiveness of a psychoeducational treatment programme for schizophrenic adolescents." Acta Psychiatr Scand 89(3): 211-8.
378. Rund, B.R., Oie, M. y Sundet, K. (1996). "Backward-masking deficit in adolescents with schizophrenic disorders or attention deficit hyperactivity disorder." Am J Psychiatry 153(9): 1154-7.
379. Rusch, N., Corrigan, P.W., Powell, K., Rajah, A., Olschewski, M., Wilkniss, S. y Batia, K. (2009). "A stress-coping model of mental illness stigma: II. Emotional stress responses, coping behavior and outcome." Schizophr Res.
380. Rusch, N., Corrigan, P.W., Wassel, A., Michaels, P., Olschewski, M., Wilkniss, S. y Batia, K. (2009). "A stress-coping model of mental illness stigma: I. Predictors of cognitive stress appraisal." Schizophr Res.
381. Russell, A.T. (1994). "The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia." Schizophr Bull 20(4): 631-46.
382. Russell, A.T., Bott, L. y Sammons, C. (1989). "The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 28(3): 399-407.
383. Rutter, M. (1977). "Brain damage syndromes in childhood: concepts and findings." J Child Psychol Psychiatry 18(1): 1-21.
384. Rutter, M., Graham, P. y Yule, W. (1970). A neuropsychiatric study in childhood clinics in developmental medicine. Philadelphia, Lippincott.
385. Saha, S., Loesch, D., Chant, D., Welham, J., El-Saadi, O., Fananas, L., Mowry, B. y McGrath, J. (2003). "Directional and fluctuating asymmetry in finger and a-b ridge counts in psychosis: a case-control study." BMC Psychiatry 3(1): 3.
386. Sanches, M., Keshavan, M.S., Brambilla, P. y Soares, J.C. (2008). "Neurodevelopmental basis of bipolar disorder: a critical appraisal." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32(7): 1617-27.
387. Sanders, A.F. (1980). Stage analysis of reaction procecc. Tutorials in motor behaviour. E. StelmachyJ. Requin. Amsterdam, North-Holland.
388. Sanders, R.D., Keshavan, M.S., Forman, S.D., Pieri, J.N., McLaughlin, N., Allen, D.N., van Kammen, D.P. y Goldstein, G. (2000). "Factor structure of neurologic examination abnormalities in unmedicated schizophrenia." Psychiatry Res 95(3): 237-43.
389. Sanders, R.D., Keshavan, M.S. y Schooler, N.R. (1994). "Neurological examination abnormalities in neuroleptic-naive patients with first-break schizophrenia: preliminary results." Am J Psychiatry 151(8): 1231-3.
390. Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E., Mozley, P.D., Mozley, L.H., Resnick, S.M., Kester, D.B. y Stafiniak, P. (1991). "Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning." Arch Gen Psychiatry 48(7): 618-24.
391. Scully, P.J., Quinn, J.F., Morgan, M.G., Kinsella, A., O'Callaghan, E., Owens, J.M. y Waddington, J.L. (2002). "First-episode schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses in a rural Irish catchment area: incidence and gender in the Cavan-Monaghan study at 5 years." Br J Psychiatry Suppl 43: s3-9.
392. Scheffer, R.E. (2004). "Abnormal neurological signs at the onset of psychosis." Schizophr Res 70(1): 19-26.

393. Schmidt, M., Blanz, B., Dippe, A., Koppe, T. y Lay, B. (1995). "Course of patients diagnosed as having schizophrenia during first episode occurring under age 18 years." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 245(2): 93-100.
394. Schroder, J., Niethammer, R., Geider, F.J., Reitz, C., Binkert, M., Jauss, M. y Sauer, H. (1991). "Neurological soft signs in schizophrenia." Schizophr Res 6(1): 25-30.
395. Schubert, E.W. y McNeil, T.F. (2004). "Prospective study of neurological abnormalities in offspring of women with psychosis: birth to adulthood." Am J Psychiatry 161(6): 1030-7.
396. Schultze-Lutter, F.K., J.; Ruhrmann, S. (2004). Cap.6. Factores de predicción psicopatológicos del desarrollo de la psicosis. Las fases iniciales de las enfermedades mentales. Psicosis. J. L. C. F. Vázquez-Barquero, B.; Herrán Andrés. Barcelona, Masson: 39-43.
397. Semple, D.M., Burnes, J., Smyth, R., Darjee, R., McIntosh, A. (2005). Oxford Handbook of Psychiatry. Oxford University Press
398. Serretti, A., Cusin, C., Lorenzi, C., Lattuada, E., Lilli, R. y Smeraldi, E. (2000). "Serotonin-2A receptor gene is not associated with symptomatology of schizophrenia." Am J Med Genet 96(1): 84-7.
399. Sham, P.C., Jones, P., Russell, A., Gilvarry, K., Bebbington, P., Lewis, S., Toone, B. y Murray, R. (1994). "Age at onset, sex, and familial psychiatric morbidity in schizophrenia. Camberwell Collaborative Psychosis Study." Br J Psychiatry 165(4): 466-73.
400. Shaw, P., Greenstein, D. y Lerch, J. (2006). "Intellectual ability and cortex development in children and adolescents." Nature 440(7084): 676-679.
401. Shaw, P., Kabani, N.J. y Lerch, J.P. (2008). "Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex." J Neurosci. 28(14): 3586-3594.
402. Shaw, P. y Rapoport, J.L. (2006). "Decision making about children with psychotic symptoms: using the best evidence in choosing a treatment." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45(11): 1381-6.
403. Shibre, T., Kebede, D., Alem, A., Kebreab, S., Melaku, Z., Deyassa, N., Negash, A., Fekadu, A., Fekadu, D., Medhin, G. y cols. (2002). "Neurological soft signs (NSS) in 200 treatment-naive cases with schizophrenia: a community-based study in a rural setting." Nord J Psychiatry 56(6): 425-31.
404. Shiffrin, R.M. y Schneider, W. (1977). "Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and general theory." Psychol Rev 84: 127-190.
405. Sikich, L., Frazier, J.A., McClellan, J., Findling, R.L., Vitiello, B., Ritz, L., Ambler, D., Puglia, M., Maloney, A.E., Michael, E. y cols. (2008). "Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study." Am J Psychiatry 165(11): 1420-31.
406. Singh, S.P., Burns, T., Amin, S., Jones, P.B. y Harrison, G. (2004). "Acute and transient psychotic disorders: precursors, epidemiology, course and outcome." Br J Psychiatry 185: 452-9.
407. Smith, R.C. y Kadewari, R.P. (1996). "Neurological soft signs and response to risperidone in chronic schizophrenia." Biol Psychiatry 40(10): 1056-9.
408. Smith, R.C., Kadewari, R.P., Rosenberger, J.R. y Bhattacharyya, A. (1999). "Nonresponding schizophrenia: differentiation by neurological soft signs and neuropsychological tests." Schizophr Bull 25(4): 813-25.
409. Snook, L., Paulson, L.A., Roy, D., Phillips, L. y Beaulie, C. (2005). "Diffusion tensor imaging of neurodevelopment in children and young adults." Neuroimage 26(4): 1164-1173.

410. Sohlberg, M.M. y Mateer, C.A. (1987). "Effectiveness of an attention-training program." J Clin Exp Neuropsychol 9(2): 117-30.
411. Sohlberg, M.M. y Mateer, C.A. (1989). "Training use of compensatory memory books: a three stage behavioral approach." J Clin Exp Neuropsychol 11(6): 871-91.
412. Sowell, E.R., Peterson, B.S., Thompson, P.M., Welcome, S.E., Henkenius, A.L. y Toga, A.W. (2003). "Mapping cortical change across the human life span." Nat Neuosci. 6(3): 309-315.
413. Sowell, E.R., Thompson, P.M., Leonard, C.M., Welcome, S.E., Kan, E. y Toga, A.W. (2004). "Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children." J Neurosci. 24(38): 8223-8231.
414. Spencer, E.K., Mecker, W. y Kanfantis, V. (1991). Symptom duration in schizophrenic children: DSM-III-R compared with ICD-10 criteria. Paper presented at the annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.
415. Spitzer, M. (1993). "The psychopathology, neuropsychology, and neurobiology of associative and working memory in schizophrenia." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 243(2): 57-70.
416. Spohn, H.E. y Strauss, M.E. (1989). "Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia." J Abnorm Psychol 98(4): 367-80.
417. Stahl, S.M. (2002). Cap 10. Psicosis y Esquizofrenia. Psicofarmacología Esencial. Barcelona, Ariel Neurociencia: 405-443.
418. Stahl, S.M. (2002). Cap 11. Agentes Antipsicóticos. Psicofarmacología Esencial. Barcelona, Ariel Neurociencia: 445-512.
419. Stefanopoulou, E., Manoharan, A., Landau, S., Geddes, J., Goodwin, G. y Frangou, S. (2009). "Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: A meta-analysis." International Review of Psychiatry 21(4): 336-356.
420. Stirling, J., White, C., Lewis, S., Hopkins, R., Tantam, D., Huddy, A. y Montague, L. (2003). "Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort." Schizophr Res 65(2-3): 75-86.
421. Stuss, D.T. (1987). "The neuropsychology of that frontal lobes." Barrow Neurological Institute Quarterly 3: 28-33.
422. Stuss, D.T. y Benson, F.D. (1986). The frontal lobes. Nueva York, Raven.
423. Sweeney, J.A., Haas, G.L., Keilp, J.G. y Long, M. (1991). "Evaluation of the stability of neuropsychological functioning after acute episodes of schizophrenia: one-year followup study." Psychiatry Res 38(1): 63-76.
424. Sweeney, J.A., Haas, G.L. y Li, S. (1992). "Neuropsychological and eye movement abnormalities in first-episode and chronic schizophrenia." Schizophr Bull 18(2): 283-93.
425. Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M.E., Méary, A., Schürhoff, F. y Leboyer, M. (2008). "Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis." Br J Psychiatry 192(4): 248-257.
426. Tarrier, N. y Wykes, T. (2004). "Is there evidence that cognitive behaviour therapy is an effective treatment for schizophrenia? A cautious or cautionary tale?" Behav Res Ther 42(12): 1377-401.
427. Tiryaki, A., Yazici, M.K., Anil, A.E., Kabakci, E., Karaagaoglu, E. y Gogus, A. (2003). "Reexamination of the characteristics of the deficit schizophrenia patients." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 253(5): 221-7.
428. Toren, P., Laor, N. y Weizman, A. (1998). "Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry." J Clin Psychiatry 59(12): 644-56.
429. Toren, P., Ratner, S., Laor, N. y Weizman, A. (2004). "Benefit-risk assessment of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and comorbid disorders in children and adolescents." Drug Saf 27(14): 1135-56.

430. Tune, L.E., McHugh, P.R. y Coyle, J.T. (1982). "Drug management in chronic schizophrenia." Johns Hopkins Med J 150(1): 45-8.
431. Ueland, T., Oie, M., Inge Landro, N. y Rund, B.R. (2004). "Cognitive functioning in adolescents with schizophrenia spectrum disorders." Psychiatry Res 126(3): 229-39.
432. Ungvari, G.S., Leung, S.K., Ng, F.S., Cheung, H.K. y Leung, T. (2005). "Schizophrenia with prominent catatonic features ('catatonic schizophrenia'): I. Demographic and clinical correlates in the chronic phase." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 29(1): 27-38.
433. Valles, V., Van Os, J., Guilmant, R., Gutierrez, B., Campillo, M., Gento, P. y Fananas, L. (2000). "Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness." Schizophr Res 42(2): 83-90.
434. Van Os, J., Fahy, T.A., Jones, P., Harvey, I., Sham, P., Lewis, S., Bebbington, P., Toone, B., Williams, M. y Murray, R. (1996). "Psychopathological syndromes in the functional psychoses: associations with course and outcome." Psychol Med 26(1): 161-76.
435. Van Os, J., Gilvarry, C., Bale, R., van Horn, E., Tattan, T., White, I. y Murray, R. (1999). "To what extent does symptomatic improvement result in better outcome in psychotic illness? UK700 Group." Psychol Med 29(5): 1183-95.
436. Van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R.V. y Vollebergh, W. (2001). "Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison." Arch Gen Psychiatry 58(7): 663-8.
437. Van Os, J., Rutten, B.P. y Poulton, R. (2008). "Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions." Schizophr Bull 34(6): 1066-82.
438. Vantalon, V. y Cohen, D.M. (2004). "[Attention deficit-hyperactivity disorder or juvenile mania]." Arch Pediatr 11(12): 1484-9.
439. Vázquez-Barquero, J.L.A.S., J. (2004). Cap.1. Las fases tempranas de las psicosis. Las fases iniciales de las enfermedades mentales. Psicosis. J. L. C. F. Vázquez-Barquero, B.; Herrán Andrés. Barcelona, Masson: 3-7.
440. Venkatasubramanian, G., Latha, V., Gangadhar, B.N., Janakiramaiah, N., Subbakrishna, D.K., Jayakumar, P.N. y Keshavan, M.S. (2003). "Neurological soft signs in never-treated schizophrenia." Acta Psychiatr Scand 108(2): 144-6.
441. Verdoux, H., Liraud, F., Gonzales, B., Assens, F., Abalan, F. y van Os, J. (2001). "Predictors and outcome characteristics associated with suicidal behaviour in early psychosis: a two-year follow-up of first-admitted subjects." Acta Psychiatr Scand 103(5): 347-54.
442. Verhulst, F.C., van der Ende, J. y Rietbergen, A. (1997). "Ten-year time trends of psychopathology in Dutch children and adolescents: no evidence for strong trends." Acta Psychiatr Scand 96(1): 7-13.
443. Villalta-Gil, V., Vilaplana, M., Ochoa, S., Haro, J.M., Dolz, M., Usall, J. y Cervilla, J. (2006). "Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients?" Schizophr Res 87(1-3): 246-53.
444. Volkmar, F.R. (1996). "Childhood and adolescent psychosis: a review of the past 10 years." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 35(7): 843-51.
445. Volkmar, F.R., Coen, D.J., Hoshino, Y., Rende, R.D. y Paul, R. (1988). Phenomenology and classification of the childhood psychoses, Psychological Medicine.
446. Waber, D.P., De Moor, C., Forbes, P.W., Almli, C. R., Botteron, K. N., Leonard, G., Milovan, D., Paus, T., Rumsey, J. (2007). "The NIH MRI study of normal brain development: Performance of a population based sample of healthy children aged 6 to 18 years on a neuropsychological battery." Journal of the International Neuropsychological Society 13: 729-746.

447. Wagman, A.M., Heinrichs, D.W. y Carpenter, W.T., Jr. (1987). "Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: neuropsychological evaluation." Psychiatry Res 22(4): 319-30.
448. Waldrop, M.F., Pedersen, F.A. y Bell, R.Q. (1968). "Minor physical anomalies and behavior in preschool children." Child Dev 39(2): 391-400.
449. Walker, E. y Harvey, P. (1986). "Positive and negative symptoms in schizophrenia: attentional performance correlates." Psychopathology 19(6): 294-302.
450. Walker, E. y Lewine, R.J. (1988). "The positive/negative symptom distinction in schizophrenia. Validity and etiological relevance." Schizophr Res 1(5): 315-28.
451. Walker, E. y Lewine, R.J. (1990). "Prediction of adult-onset schizophrenia from childhood home movies of the patients." Am J Psychiatry 147(8): 1052-6.
452. Walker, E.F. y Diforio, D. (1997). "Schizophrenia: a neural diathesis-stress model." Psychol Rev 104(4): 667-85.
453. Walsh, T., McClellan, J.M., McCarthy, S.E., Addington, A.M., Pierce, S.B., Cooper, G.M., Nord, A.S., Kusenda, M., Malhotra, D., Bhandari, A. y cols. (2008). "Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia." Science 320(5875): 539-43.
454. Weinberger, D.R. (1987). "Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia." Arch Gen Psychiatry 44(7): 660-9.
455. Weinberger, D.R. (1988). "Schizophrenia and the frontal lobe." Trends Neurosci 11(8): 367-70.
456. Weinberger, D.R., Berman, K.F., Suddath, R. y Torrey, E.F. (1992). "Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins." Am J Psychiatry 149(7): 890-7.
457. Weinberger, D.R., Berman, K.F. y Zec, R.F. (1986). "Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence." Arch Gen Psychiatry 43(2): 114-24.
458. Weinberger, D.R. y Marenco, S. (2003). Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. Schizophrenia. S. R. Hirsch y D. Weinberger. Massachusetts, Blackwell Publishing: 326-348.
459. Weiss, K. (1993). Genetic variation in human disease: Principles and evolutionary approaches. New York, Cambridge University Press.
460. Werry, J.S. (1992). "Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R." J Autism Dev Disord 22(4): 601-24.
461. Werry, J.S. y McClellan, J.M. (1992). "Predicting outcome in child and adolescent (early onset) schizophrenia and bipolar disorder." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 31(1): 147-50.
462. Werry, J.S., McClellan, J.M., Andrews, L.K. y Ham, M. (1994). "Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia." Schizophr Bull 20(4): 619-30.
463. Werry, J.S., McClellan, J.M. y Chard, L. (1991). "Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 30(3): 457-65.
464. White, T., Ho, B.C., Ward, J., O'Leary, D. y Andreasen, N.C. (2006). "Neuropsychological performance in first-episode adolescents with schizophrenia: a comparison with first-episode adults and adolescent control subjects." Biol Psychiatry 60(5): 463-71.
465. Whitty, P., Clarke, M., Browne, S., McTigue, O., Kamali, M., Feeney, L., Lane, A., Kinsella, A., Waddington, J.L., Larkin, C. y cols. (2003). "Prospective evaluation of neurological soft signs in first-episode schizophrenia in relation to psychopathology: state versus trait phenomena." Psychol Med 33(8): 1479-84.
466. Whitty, P., Clarke, M., McTigue, O., Browne, S., Gervin, M., Kamali, M., Lane, A., Kinsella, A., Waddington, J., Larkin, C. y cols. (2006). "Diagnostic specificity

- and predictors of neurological soft signs in schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses over the first 4 years of illness." Schizophr Res 86(1-3): 110-7.
467. Wolkin, A., Sanfilipo, M., Wolf, A.P., Angrist, B., Brodie, J.D. y Rotrosen, J. (1992). "Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia." Arch Gen Psychiatry 49(12): 959-65.
468. Woodward, N.D., Purdon, S.E., Meltzer, H.Y. y Zald, D.H. (2005). "A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine and risperidone in schizophrenia." Int J Neuropsychopharmacol 8(3): 457-472.
469. World Health Organization, W. (1992). The ICD-10 Classification of mental and behaviural disorders. Geneva, WHO.
470. Wozniak, J.R. (2003). "Neurocognitive functioning over the first year of illness in adolescent patients with psychotic disorders." Schizophrenia Research 60 (Supl.1): 162.
471. Yazici, A.H., Demir, B., Yazici, K.M. y Gogus, A. (2002). "Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings." Schizophr Res 58(2-3): 241-6.
472. Yun, Y., Phillips, L.J., Cotton, S., Yung, A.R., Francey, S.M., Yuen, H.P. y McGorry, P.D. (2005). "Obstetric complications and transition to psychosis in an "ultra" high risk sample." Aust N Z J Psychiatry 39(6): 460-6.
473. Yung, A.R. y McGorry, P.D. (1996). "The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects." Aust N Z J Psychiatry 30(5): 587-99.
474. Yung, A.R., Phillips, L.J., Yuen, H.P., Francey, S.M., McFarlane, C.A., Hallgren, M. y McGorry, P.D. (2003). "Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group." Schizophr Res 60(1): 21-32.
475. Zabala, A., Robles, O., Parellada, M., Moreno, D.M., Ruiz-Sancho, A., Burdalo, M., Medina, O. y Arango, C. (2006). "Neurological soft signs in adolescents with first episode psychosis." Eur Psychiatry 21(5): 283-7.
476. Zabala, A.A., C. (2003). "Esquizofrenia de inicio temprano." Aula Médica Psiquiatría 3: 134-68.
477. Zahn, T.P., Jacobsen, L.K., Gordon, C.T., McKenna, K., Frazier, J.A. y Rapoport, J.L. (1997). "Autonomic nervous system markers of psychopathology in childhood-onset schizophrenia." Arch Gen Psychiatry 54(10): 904-12.
478. Zimmer, M., Duncan, A.V., Laitano, D., Ferreira, E.E. y Belmonte-de-Abreu, P. (2007). "A twelve-week randomized controlled study of the cognitive-behavioral Integrated Psychological Therapy program: positive effect on the social functioning of schizophrenic patients." Rev Bras Psiquiatr 29(2): 140-7.
479. Zornberg, G.L., Buka, S.L. y Tsuang, M.T. (2000). "Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study." Am J Psychiatry 157(2): 196-202.
480. Zubin, J. y Spring, B. (1977). "Vulnerability, a new view of schizophrenia." J Abnorm Psychol 86(2): 103-26.

ANEXO 1. ABREVIATURAS

ANOVA: Análisis de la Varianza

APG: Antipsicóticos Convencionales

ASG: Antipsicóticos de Segunda Generación

BDNF: Brain- Derived Neurotrophic Factor

CAFEPS: Child and Adolescent First Episode Study

CI: Cociente Intelectual

CNE: Examen Neurológico Condensado

CNV: Copy-Number Variations

COMT: Catecol- O- Metil- Transferasa

CPT: Continuous Performance Test

DE: Desviación Estándar

DTI: Diffusion Tensor Imaging

DISC 1: Disrupted- In- Schizophrenia-1

DTNBB 1: Disbindin- 1

EIA: Esquizofrenia de Inicio en la edad Adulta

EIT: Esquizofrenia de Inicio Temprano

ESE: Estatus Socio Económico

FAS: Test de Asociación Controlada de Palabras

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

ICC: Cociente de Correlación Intraclase

ITP: Terapia Psicológica Integrada

K-SADS-PL: Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version

MANCOVA: Análisis de la Covarianza Multivariante

MATRICES: Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

NES: Escala de Evaluación Neurológica

NRG 1: Neuregulin-1

PANSS: The Positive and Negative Syndrome Scale

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task

PIT: Psicosis de Inicio Temprano

PD: Puntuación directa

PNE: Psicosis No Especificada

RGS 4: Regulator of G-protein Signalin- 4

SNC: Sistema Nervioso Central

SNM: Signos Neurológicos Menores

Stroop-I: Stroop Interferencia

TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

TGD: Trastornos Generalizados del Desarrollo

TMT: Trail Making Test

TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo

WAIS-III: Escala de inteligencia de Wechsler para adultos- 3ª edición

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

WISC-R: Escala de inteligencia de Wechsler para niños- Revisada

WISC-III: Escala de inteligencia de Wechsler para niños- 3ª edición

ANEXO 2. HOJAS DE REGISTRO DE TEST NEUROPSICOLÓGICOS

1. Test de Trazado TMT
2. Dígitos (WAIS III)
3. Letras y números (WAIS III)
4. Test de Stroop
5. Test de Clasificación de cartas de Wisconsin (WCST)
6. Test de Fluidez Verbal (FAS)
7. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)

